
RIVISTA SPERIMENTALE DI FRENIAITRIA

Direttore : A. TAMBURINI

VOL. XXXIX.

FASC. II.

LABORATORI SCIENTIFICI DEL FRENOCOMIO DI REGGIO-EMILIA

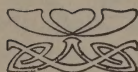
diretti dal Prof. GIACOMO PIGHINI

Ricerche sulla patologia della epilessia

I.

Il ricambio azotato e nucleinico, la intossicazione acida

PEL DOTT. GIACOMO PIGHINI, *libero docente*



REGGIO-EMILIA

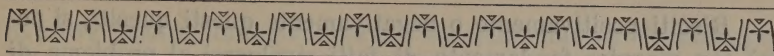
SOCIETÀ ANONIMA COOPERATIVA FRA LAVORANTI TIPOGRAFI

1913.

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY	
Call.	WELLCOME
Cat.	pm
No.	WL 385
	1912
	P 63 r



• 22500907999



SOMMARIO:

Introduzione.

- I. Descrizione delle ricerche sul ricambio.
- II. Il ricambio dell' azoto totale.
- III. Il ricambio nucleinico.
 - 1.º Il ricambio purinico interno.
 - 2.º Il ricambio purinico esterno.
 - 3.º La attività nucleolitica (nucleasi) dello siero.
 - 4.º Siero nucleolitico.
- IV. La aminuria, la creatinuria, la intossicazione acida.
- V. Considerazioni finali.

INTRODUZIONE.

Che la epilessia idiopatica sia una entità morbosa ben definita e bene definibile per caratteri suoi propri e per patogenesi bene distinta, o non sia piuttosto una manifestazione sintomatica di varie altre malattie organiche colpendi prevalentemente il sistema nervoso centrale, si è discusso a lungo e si continua a discutere fra gli studiosi.

Il vero è che mancano sinora argomenti di fatto per poter pronunziarsi seriamente per l' una o per l' altra teoria; e di teorie, su questo territorio della medicina ancora tanto poco penetrato nonostante molti tentativi di esplorazione, se ne possono fare a migliaia. Ma con esse, pur troppo, la dottrina della epilessia non ha progredito: occorre rifarsi da capo a un severo lavoro di critica sull' intera opera clinica e sperimentale della epilessia, occorre porsi il problema *ex novo* e preferibilmente su queste basi: vi ha una epilessia essenziale caratterizzata da segni fisici e alterazioni organiche costanti? l' accesso di quella che si suole definire epilessia essenziale è accompagnato da sue speciali modificazioni organiche che lo distinguono dall' accesso jaksoniano, isterico etc.?

Risolti positivamente o negativamente questi quesiti, si potrà con maggior fondamento di fatti rivolgersi al problema di una patogenesi unica, o non, della epilessia.

Soffermandoci un momento a considerare il patrimonio scientifico che possediamo a tutt'oggi attorno al problema della epilessia, e vagliandone i risultati al lume di una critica rigorosa, non possiamo a meno dal constatare che un tal patrimonio consta in grandissima parte di ipotesi e d'asserzioni che attendono la conferma; mentre sta di fatto che sulla etiologia della epilessia non sappiamo nulla di preciso, che l'anatomia patologica di essa è ancora in buona parte da formarsi, o quello che c'è poco ci illustra di specifico, che la patologia del chimismo organico di questa malattia è tanto ingombra di reperti tra loro il più spesso contraddittori, da dover essere rifatta da capo. La patogenesi dell'epilessia quindi, che dovrebbe trarre i suoi elementi da quei dati di osservazione, si trova ancora disarmata e impotente a concludere.

Non è cessato pertanto il paziente lavoro della ricerca, indirizzata più specialmente a investigare i vari processi biochimici di ossidazione, di nutrizione, di alterato scambio dei tessuti etc. che precedono, accompagnano e seguono l'accesso epilettico, nella legittima presunzione di poter sorprendere in essi qualche fenomeno che illumini il processo morboso. In questi ultimi anni sono, fra l'altro, apparsi alcuni lavori che meritano seria considerazione per chi si indugia attorno al problema della epilessia; intendo riferirmi alle ricerche sul ricambio organico e respiratorio di Kauffmann¹, di Rohde², di Bornstein e di Stromann³⁻⁴. Per quanto non tutte — specie quelle fra i due primi autori — concordino fra loro, tali ricerche hanno messo in evidenza alcune alterazioni del chimismo organico degli epilettici che si completano fra loro, e che, se confermate, aprono per ora la via alla comprensione patogenetica della antica e pur sempre oscura malattia. Come vedremo meglio più innanzi, risulterebbe provato dal complesso di queste osservazioni che l'accesso epilettico — cioè il sintoma predominante e caratteristico della epilessia genuina — è sempre preceduto, accompagnato e seguito da un marcato difetto nella combustione (ossidazione) interna dei tessuti (Rohde, Kauffmann, Bornstein e Stromann) e da contemporanea intossicazione acida dell'organismo (Rohde, Kauffmann). Il

Rohde inoltre, indulgiandosi più specialmente sul ricambio purinico, avrebbe trovato notevoli alterazioni nella elaborazione intermedia delle sostanze nucleiniche introdotte cogli alimenti, cui corrisponderebbero alterazioni del ricambio nucleinico interno rilevabili dalla aumentata eliminazione postaccessuale di acido urico, come molti altri osservatori, dall' Haig in poi, avevano constatato. Il Rohde sembra dare molto peso alle alterazioni del ricambio purinico esogeno da lui riscontrate: oltre ad una molto ritardata ed incompleta eliminazione dei prodotti di scomposizione e di ossidazione dell' acido nucleinico, che sarebbe caratteristica degli epilettici anche nei periodi intervallari agli accessi, egli avrebbe constatato che la somministrazione di sostanze puriniche (acido nucleinico dal lievito, timo, pancreas) è sufficiente, in date quantità, a provocare negli epilettici la sindrome accessuale; la quale ultima constatazione, se risultasse fondata, contribuirebbe certo a dar valore alla ipotesi, da tempo ventilata, della importanza fondamentale che hanno, nella genesi della epilessia, le alterazioni del ricambio purinico interno ed esterno.

Io e i miei collaboratori del laboratorio, ci siamo proposti di indagare il problema della epilessia prendendo le mosse dall' istituire ricerche di controllo su quanto sembra aver acquistato maggior credito di verità nei più recenti studi sulla patologia di questa malattia, continuando poi e intensificando il nostro lavoro verso quelle direttive che ci paiono e saranno per apparirci più sicure e più aperte alla soluzione del secolare problema.

In questa prima serie di osservazioni e di esperienze ho più specialmente rivolto la mia attenzione al ricambio nucleinico degli epilettici, somministrando agli ammalati sostanze del gruppo purinico, o studiandone — in 4 casi — il ricambio purinico endogeno ed esogeno, mettendoli in speciali condizioni di esperimento, a regime alimentare noto e calcolato; alcune ricerche sul dosaggio della attività della nucleasi nel siero degli epilettici, e sulla azione di uno speciale siero nucleolitico, si connettono con questo speciale quesito.

Negli ammalati messi in condizione da poterne seguire, di 24 in 24 ore, il bilancio azotato, ho inoltre ricercato la quantità giornaliera di ammoniaca, di amino-acidi, di creatinina, di acidi estraibili in etere, di acido fosforico eliminato per le urine,

convergeno più specialmente la attenzione alla questione della intossicazione acida nei periodi pre-durante-e postaccessuali.

A complemento di queste ricerche ne vennero inoltre istituite altre — che in parte si completano col lavoro del Dott. Gorrieri ⁵, in parte verranno completate in seguito — sul comportamento dei leucociti nelle varie fasi sintomatiche della epilessia, e in speciali condizioni reattive dell'organismo procurate sperimentalmente nell'uomo sano ed epilettico e negli animali.

Esporrò prima le ricerche sui quattro casi di cui ho seguito, per tempi determinati, il bilancio organico, indi, discutendone i risultati, le completerò colla esposizione delle altre ricerche relative ai quesiti che ci siamo proposti.

I. Ricerche sul ricambio.

Quattro casi tipici di epilessia essenziale vennero messi nelle condizioni sperimentali dovute, onde poterne indagare scrupolosamente il bilancio azotato e le quantità giornaliere di acido urico e di basi xantiche eliminate per le urine; in alcuni di questi casi si determinarono inoltre le quantità giornaliere di ammoniaca, di amino-acidi, di creatinina, di acidi solubili ed estraibili in etere, di acido fosforico.

Durante il corso della esperienza, per saggiare il ricambio purinico esogeno, e vedere quali modificazioni potessero portare al quadro sintomatico della malattia forti ingestioni di materiale purinico, venne somministrato una determinata quantità di nucleinato di soda (dal lievito) o di tessuto ghiandolare (milza).

Ogni malato era tenuto in camera per tutto il tempo delle esperienze e ininterrottamente era vegliato da un infermiere. La dieta giornaliera è consistita in latte, pane, burro, zucchero, sale da cucina, acqua; in alcuni casi si è aggiunto ova e vinello. Essendosi preventivamente dosato il quantitativo di azoto e di calorie dei singoli alimenti (il latte veniva prima esaminato in totalità, quindi pastorizzato in Erlenmeyer contenenti ciascuno la quantità giornaliera, caso per caso; il pane, confezionato sempre con la stessa farina, veniva esaminato caso per caso), ad ogni ammalato si è somministrato una quantità

di vitto giornaliero costante a contenuto di azoto e di calorie noto, e proporzionale al peso dell'individuo, sufficiente a mantenerlo — dato il riposo continuato — in equilibrio di azoto. Furono espressamente scelti nutrimenti poverissimi di sostanze puriniche, onde la eliminazione di tali sostanze per le urine va riferita quasi in totalità al ricambio purinico endogeno. L'urina appena emessa era posta in luogo fresco (d'estate in ghiacciaia), ed esaminata prelevando i campioni dalla quantità raccolta nelle 24 ore, dalle 8 alle 8 ore del mattino successivo. Le feci venivano raccolte a parte, stemperate con acqua acidulata con acido solforico, ed evaporate lentamente a b. m. prima, nella stufa a 80° poi sino a secchezza.

L'azoto venne determinato col Kjeldhal, l'acido urico e basi xantiniche col metodo di Krüger e Schmid ⁶ l'ammoniaca e la creatinina (colorimetro di Autenrieth-Königsberg) col metodo di Folin; gli amino-acidi titolati al formolo secondo Sörensen ⁷, gli acidi solubili in etere estratti in un estrattore di Kütcher-Steudel e titolati con $\text{NaOH } \frac{n}{5}$, l'acido fosforico titolato coll'acetato di uranio.

CASO 1.^o — *B. Adolfo*, di anni 23. È figlio di genitore alcoolista. Epilettico genuino dall'età di 7 anni. Ha accessi frequenti, uno o due per settimana in media; non ha mai presentato stati di male duraturi. Intelligenza già in parte attaccata, alterazioni più gravi nel carattere. Nessuna alterazione all'esame del sistema nervoso e muscolare. Nutrizione generale discretamente buona.

Nella quindicina di giorni precedenti all'esperimento il B. ha avuto 1 accesso il 24 Agosto, 2 accessi e 1 vertigine il 27, 1 vertigine il 28, 2 accessi il 5 Settembre, 1 accesso il 6.

Il giorno 6 Settembre il paziente pesa Kg 63.300, ed è messo alla dieta seguente:

1. ^a Colazione (mattina) ova sode	g	100
sale da cucina	»	5
vinello	»	250
Desinare (mezzogiorno) latte	»	1000
pani	n	2
burro	g	50
Cena (sera) latte	»	500
pani	n	1
zucchero	g	20

Il contenuto in azoto di tale dieta è stato valutato a circa g 18.

Il giorno 7, alle 8^h — previo alto cristere di lavaggio — incomincia l'esperimento.

Il giorno 10 alla consueta razione si aggiunge, al pasto di mezzogiorno, g 350 di milza di bue, leggermente frita, contenente g 13.93 di azoto, di cui — calcolato secondo i dati fornitici da Burian e Schur⁸ — g 0.56 di N purinico. Per questo ammalato ho determinato, per un periodo 12 giorni consecutivi, le quantità giornaliere di azoto, di acido urico, di basi xantiniche eliminate nelle urine; è stata fatta inoltre ogni giorno la ricerca dell'albumina coll'acido acetico e il reattivo di Riegler. Le feci secche dei primi 6 giorni pesavano g 196 con 5.5 N %; le feci degli ultimi 6 giorni g 165 con 5.12 % N, alla fine della esperienza il paziente pesa Kg 62.800.

Espongo nella seguente Tabella (Tabella I) i risultati complessivi, che discuteremo in seguito.

TABELLA I.

	N cibo g	N feci g	Orina cmc	P. S. Reaz.	N orina g	Acido urico g	N basi xantin.	N purin.	% di N purin.	N ac. urico N b. xantin.	Quantità di albumina	OSSERVAZIONE
6 IX	18	1.63 (in med.)	1390	1021 acida	17.52	0.595	0.0143	0.2124	1.21	9.32	poca	1 accesso alle 15h
7	18	»	810	1028 acida	12.02	0.325	0.0130	0.1196	0.99	8.20	tracce	
8	18	»	1250	1028 acida	18.20	0.324	0.0115	0.1119	0.65	7.00	»	
9	18	»	1020	1028 acida	13.42	0.056	0.009	0.0247	0.18	1.75	»	
10	32	»	1360	1025 acida	19.10	0.552	0.013	0.193	1.01	13.85	»	prende in più g 356 di milza
11	18	»	930	1024 acida	11.80	0.290	0.010	0.104	0.88	9.40	»	malessere generale, ce- falea
12	18	1.41 (in med.)	930	1028 acida	16.04	0.367	0.010	0.130	0.81	12.00	»	
13	18	»	1460	1021 acida	17.10	0.172	0.016	0.069	0.39	3.32	discreta	
14	18	»	1430	1020 acida	16.71	0.652	0.0143	0.2275	1.36	14.91	abbondante	2 forti accessi alle 8h e alle 13h
15	18	»	1000	1028 acida	15.54	0.121	0.0091	0.0469	0.30	4.11	tracce	
16	18	»	930	1023 acida	13.10	0.240	0.0107	0.0854	0.65	7.00	niente	
17	18	»	1100	1024 acida	13.35	0.455	0.036	0.182	1.36	4.20	abbondante	1 accesso di notte

CASO 2.° — *B. Ernesto*, di anni 25. Epilettico genuino sino dai primi anni di età. Caduto nel fuoco, da bambino, in seguito ad un accesso, rimase offeso nei tegumenti e nei muscoli della faccia e del braccio a destra. La intelligenza è molto diminuita, avviata a prossima demenza. Nessun sintomo di lesione cerebrale a focolaio.

Ha frequenti accessi, e stati di male che durano talora qualche giorno. Il paziente è denutrito,

Il paziente venne messo a dieta il 22 Luglio 1910, il 23 è incominciata la ricerca sistematica che durò 12 giorni. Nel mese di Luglio ebbe 1 accesso il 1.°, 4 accessi il 13, uno il 14, 2 il 15, 1 il 23.

La dieta è stata la seguente:

mattino	ova	g	50
	sale	»	3
mezzogiorno	latte	»	1000
	pane	»	200
	burro	»	50
sera	latte	»	500
	zucchero	»	20
	pane	»	130

il cui contenuto di azoto è calcolato, in cifra tonda g 16.

Al sesto giorno della ricerca, il 28 Luglio, si somministra al paziente, in grosse pillole, g 20 di nucleinato di sodio (dal lievito) contenente il 15 % di azoto totale e il 3.50 % circa di azoto purinico.

Il peso è al principio Kg 51.500, alla fine Kg 51.100.

Il decorso della esperienza è riassunto nella seguente Tabella II.

TABELLA II.

Data	N cibo	N feci g	Orina cmc	P. S. Reaz.	N orina g	Acido urico g	N basi xantin.	N purin. g	% di ac. purin.	N ac. urico N b. xantin.	Crea- tinina g	Ac. sol. in etere cmc $\text{NaOH} \frac{n}{2}$	P ₂ O ₅ g	Quantità di albumina	OSSERVAZ.
23 VII	16	1.51 (in med.)	880	1034 acida	14.75	0.430	0.019	0.162	1.10	7.90	1.491	38	—	poca	1 accesso alla sera
24	16	»	730	1035 acida	14.86	0.422	0.020	0.160	1.08	7.00	1.310	26.2	—	»	
25	16	»	510	1038 acida	11.94	0.1473	0.0093	0.0583	0.49	5.30	1.105	18	—	traccie	
26	16	»	540	1032 acida	10.44	0.1314	0.0111	0.0867	0.83	4.00	1.123	10.5	—	niente	
27	16	»	840	1035 acida	16.40	0.150	0.0141	0.0608	0.37	3.31	1.212	10.8	—	»	alle 10h, salas. di 15 cmc
28	19	»	670	1035 acida	10.32	0.407	0.015	0.1191	1.44	9.00	1.203	11.2	—	»	alle 10h pr. g 20 nucl. Na.
29	16	1.73 (in med.)	680	1035 acida	12.88	0.141	0.0152	0.0596	0.46	2.92	1.051	9.8	—	»	
30	16	»	700	1033 acida	13.10	0.440	0.0245	0.1675	1.27	5.84 *	1.118	15.2	2.32	»	
31	16	»	595	1035 acida	11.02	0.160	0.0103	0.0608	0.55	4.90	1.115	22.8	2.80	»	
1 VIII	16	»	725	1030 acida	12.96	0.400	0.0201	0.1537	1.18	6.66	1.726	46.1	3.34	abbondante	forte accesso alle 1h
2	16	»	510	1036 acida	10.45	0.157	0.008	0.058	0.55	6.25	1.630	38.2	3.05	discreta	
3	16	»	590	1035 acida	12.39	0.444	0.025	0.171	1.38	5.84	1.781	52.8	3.40	»	1 accesso alle 18h

CASO 3.º — *M. Daniele*, di anni 18. Nulla risulta a carico dell' eredità. È sempre stato fanciullo gracile, soffrendo molte malattie dell' infanzia. Da 3 anni è incominciata la presente malattia, che assunse sin dall' inizio un andamento piuttosto grave, presentandosi con frequentissimi accessi, ripetuti spesso nella giornata. Ora ha 2-3 accessi in media la settimana. Nessun segno di focolaio. Stato fisico generale: denutrito.

In questo periodo ha frequenti accessi; ne ha avuti il 1.º, il 3, il 9, l' 11 Luglio; il 12 incomincia la ricerca sistematica, colla dieta seguente:

mattina . . .	ova	g	50
	sale da cucina	»	3
mezzogiorno . .	latte	»	1000
	pane	»	260
	burro	»	50
sera . . .	latte	»	500
	zucchero	»	20
	pane	»	130

il cui contenuto d' azoto è di g 16 circa.

Il giorno 15 prende, in più, g 19 di nucleinato di soda. Peso al principio Kg 52.300 alla fine Kg 53.

Nella seguente Tabella III sono riportati i risultati:

TABELLA III.

	N cibo	N feci	Orina cmc	P. S. Reaz.	N orina	Acido urico	N basi xantin.	N purin.	% di purin.	N ac. urico N b. xantin.	Ac. sol. in etere cmc n NaOH $\frac{n}{2}$	P ₂ O ₅ g	Quantità di albumina	OSSERVAZIONI
12 VII	16	1.78 (in med.)	1160	1017 acida	14.80	0.2367	0.0171	0.0926	0.626	4.40	40.8	3.40	traccie	1 accesso alle 15h
13	16	»	1320	1016 acida	12.64	0.054	0.0171	0.0347	0.274	1.03	32.7	3.65	»	1 accesso alle 24h
14	16	»	2050	1006 acida	11.48	0.072	0.0137	0.0317	0.277	1.30	12.5	2.00	»	salasso di 15 cmc
15	18.85	»	2750	1007 neutr.	13.70	0.137	0.039	0.0766	0.566	0.96	13.1	2.50	niente	prende g 19 di nu- cleinato sodico
16	16	»	1820	1010 acida	13.66	0.162	0.025	0.0793	0.580	2.16	15.3	2.45	»	
17	16	1.65 (in med.)	2030	1007 acida	11.83	0.118	0.0142	0.0476	0.400	2.36	11.4	1.90	»	
18	16	»	1720	1009 acida	13.49	0.270	0.021	0.104	0.771	4.00	25.8	2.70	»	salasso di 10 cmc
19	16	»	2300	1007 acida	13.89	0.364	0.0113	0.1323	0.975	10.70	51.2	3.85	discreta	1 accesso alle 14h
20	16	»	1950	1010 acida	15.51	0.380	0.031	0.158	1.171	4.10	43.8	3.14	»	1 accesso alle 13h
21	16	»	1680	1009 acida	12.85	0.115	0.0198	0.062	0.481	2.10	18.0	2.18	traccie	

CASO 4.° — *B. Stella*, di anni 39. Ha una sorella deficiente, altri 10 fratelli sani. La epilessia, senza cause apprezzabili, incominciò a 26 anni, aggravandosi lentamente sino al presente. Da 3 anni si sono resi palesi i segni della demenza epilettica. È tranquilla. Ha frequenti accessi, frequentissime vertigini, sino a 6-7 al giorno. Condizioni generali non molto floride.

La ricerca del ricambio incomincia il 6 Febbraio, e dura sino al 2 di Marzo, con interruzione di 6 giorni — dal 10 al 15 Febbraio — essendo la paziente dal 10 al 13 mestruta. Il 27 si somministrano 20 g di nucleinato sodico.

La dieta è constata di

- g 500 latte
- » 130 pane al mattino
- » 100 ova
- » 130 pane
- » 40 burro
- » 5 sale
- » 300 acqua a mezzodì
- » 250 latte
- » 130 pane
- » 20 zucchero a sera

il cui contenuto in azoto è stato valutato a g 13.60 circa.

La ricerca è riassunta nella Tabella IV.

	N g cibo	N g fecl (in m.)	Orina cme	P. S. Reazione	N g orina	Acido urico g	N g basi xantinich.	N g purinico	% di acido purinico	N ac. uric. N b. xant.	NH ₃ g	N di NH ₃ % di N totale	N g amino acidi	N di NH ₃ g	N di am.a.	Creatinin. g	P ₂ O ₅ g	Ac. sol. et. cme Na OH g	Quantità di albumina	OSSERVAZIONI
6 II	13.60	1.29 (in m.)	540	1022 acida	10.00	0.085	0.0156	0.045	0.408	2.00	0.133	1.09	0.431	0.256	0.585				nient.	
7	13.60	»	650	1021 acida	10.04	0.305	0.0213	0.1233	1.230	4.80	0.139	1.13	0.350	0.326	0.902				tracc.	1 vertigine
8	13.60	»	550	1021 acida	11.30	0.373	0.0330	0.1570	1.390	4.00	0.158	1.23	0.525	0.248	0.918				diser.	1 vertigine e accesso
9	13.60	»	570	1022 acida	10.50	0.181	0.0151	0.0751	0.715	4.00	0.113	0.90	0.400	0.238	0.640				nient.	
10	13.60																			
11	13.60																			
12	13.60																			
13	13.60																			1 accesso
14	13.60																			»
15	13.60																			
16	13.60	1.27 (in m.)	1010	1016 acida	10.21	0.235	0.0152	0.0932	0.913	5.27	0.151	1.21	0.507	0.244	0.901		2.87	41.3	tracc.	1 accesso alle 10h
17	13.60	»	690	1021 acida	10.20	0.168	0.0130	0.0690	0.676	4.30	0.279	2.24	0.470	0.489	0.552		2.16	13.5	nient.	
18	13.60	»	695	1021 acida	9.71	0.113	0.0178	0.0554	0.570	2.26	0.234	2.00	0.459	0.420	0.830		2.08	4.1	»	
19	13.60	»	620	1023 acida	9.56	0.232	0.0110	0.0880	0.920	7.37	0.316	2.71	0.370	0.702	0.837		2.10	3.7	»	
20	13.60	»	550	1028 acida	10.78	0.090	0.0150	0.0450	0.420	2.00	0.164	1.25	0.565	0.239	0.897		2.52	2.3	»	
21	13.60	»	510	1028 acida	11.11	0.063	0.0111	0.0321	0.300	2.00	0.219	1.62	0.507	0.355	1.119		2.20	2.5	»	
22	13.60	1.02 (in m.)	550	1030 acida	10.72	0.091	0.0104	0.0404	0.390	2.90	0.262	2.00	0.650	0.332	1.230		2.22	44.44	diser.	1 accesso, 6h
23	13.60	»	600	1030 acida	10.12	0.333	0.0550	0.1660	1.650	2.90	0.322	2.70	0.717	0.614	1.126		2.46	49.15	»	1 accesso, 14h
24	13.60	»	450	1028 acida	11.09	0.230	0.0145	0.0945	0.900	5.40	0.281	2.08	0.454	0.509	0.976		2.85	28.9	»	1 accesso, 11h
25	13.60	»	550	1028 acida	11.25	0.070	0.0120	0.0370	0.349	2.00	0.374	2.74	0.428	0.720	1.078		2.15	28.0	»	1 acc. 9h, 1 vertig.
26	13.60	»	610	1025 acida	11.23	0.165	0.0135	0.0685	0.610	4.07	0.509	3.74	0.412	1.021	1.080		3.19	40.6	poca	13h, 1 acc. 22h
27	16.60	»	560	1030 acida	11.26	0.404	0.0230	0.1570	1.401	6.00	0.129	0.95	0.494	0.215	0.950		3.48	12.5	nient.	20 g di nucl. sodico
28	13.60	»	550	1030 acida	13.04	0.209	0.0122	0.0822	0.630	5.74	0.304	1.91	0.490	0.629	1.130		2.44	20.3	diser.	1 vertigine, 10h
1 III	13.60	»	570	1030 acida	12.29	0.069	0.0150	0.0380	0.309	1.60	0.321	2.14	0.696	0.379	1.180		2.93	12.3	poca	
2	13.60	»	610	1029 acida	12.71	0.110	0.0161	0.0561	0.400	2.30	0.202	1.36	0.643	0.249	0.890		2.13	4.1	nient.	

I dati analitici che abbiamo raccolto nell'esame dei quattro casi descritti, giunti ad altri che verrò via via illustrando, ci serviranno a discutere i vari capitoli della patologia della epilessia che ci siamo proposti di indagare, e cioè il ricambio azotato in generale, il ricambio nucleinico, la intossicazione acida desunta dall'esame degli acidi estratti con etere, dell'acido fosforico, della ammoniaca nell'urina.

II. Il ricambio azotato.

Nei quattro casi di epilessia esaminati si è ottenuto un risultato concorde rispetto al ricambio dell'azoto totale: la somma dell'azoto eliminata per le urine e per le feci è sempre stata inferiore — nella media di circa 1-1.50 g al giorno —, alla quantità di azoto introdotta col cibo. Gli ammalati, per quanto fossero tenuti a una dieta proporzionata alla loro massa corporea e calcolata nelle quantità medie di albumina e di calorie sufficienti al loro mantenimento in bilancio d'azoto, non raggiunsero mai l'equilibrio d'azoto, nemmeno quando si esagerò la introduzione di azoto colla somministrazione di cibo e materiale purinico. In condizioni normali, una tale ritenzione di azoto avrebbe dovuto condurre ad un aumento di peso; nei nostri ammalati ciò non si è avvertito, avendo il peso sempre oscillato attorno a quello iniziale; si è avuto quindi ritenzione — o almeno un costante *deficit* di eliminazione per le urine e per le feci — senza che l'aumento di peso od altri fattori potessero dar ragione del destino di quelle quantità di azoto corrispondenti alla differenza fra l'entrata e l'uscita. Il nostro ritrovato non è per altro isolato, ma concorda pienamente con quanto ha riscontrato il Rohde nei suoi 5 ammalati, e il Kauffmann in alcuni dei suoi casi.

Il Rohde anzi trovò spesso una ritenzione di 2-3 g al giorno, senza corrispondente aumento di peso del corpo.

Una interpretazione soddisfacente di questo fenomeno — che io potei già ripetutamente dimostrare anche in certi periodi della demenza precoce — non trovano gli osservatori citati, nè è agevole trovare. Occorrono particolari ricerche indirizzate a questo determinato obietto, tenenti calcolo di tutte le possibili vie di eliminazione dell'organismo; tra queste sarà da investi-

gare anche la via respiratoria, che finora venne studiata negli epilettici solo sotto il punto di vista della ricerca del quoziente respiratorio (Bornstein, Kauffmann). Non è ancora assodato se il polmone normalmente elimini nell'aria espirata anche piccole quantità di gaz azotati (ammoniaca); è noto come Reynault e Reiset trovassero la ammoniaca nel loro apparecchio respiratorio, e come pure la trovassero nel loro Brow-Séguard e D'Arsonval, per quanto ulteriori ricerche di Formanek ⁹ tendessero a riferire quel reperto non all'aria espirata dai polmoni, ma a processi di scomposizione di sostanze fermentate e contenute nel cavo orale, o nei secreti bronchiali. Ricerche sistematiche sulla eliminazione di prodotti volatili ammoniacali o contenenti azoto pei polmoni, in condizioni patologiche naturali o sperimentali, non credo siano state fatte. Vi hanno le ricerche di Magnus ¹⁰ sulla impermeabilità dei polmoni alla ammoniaca circolante del sangue; va notato però che l'ammonio nel sangue non è mai libero, ma legato in composti salini. Occorrerebbe ricercare se dati composti volatili ammoniacali od altri prodotti volatili azotati possano dal sangue venire eliminati pei polmoni; ed io ho richiamato più specialmente l'attenzione sui composti ammoniacali pel fatto che, come vedremo, nell'epilettico si debbono oramai ritenere per certi i fenomeni della intossicazione acida e dell'aumento nel circolo di prodotti abnormi neutralizzati dalla ammoniaca. Credo quindi opportuno indicare alla ricerca questo lato importante del ricambio degli epilettici che forse potrebbe dar la chiave dell'enigmatico *deficit* giornaliero di azoto eliminato per le due grandi vie sinora perquisite dagli sperimentatori.

Molti di questi hanno inoltre notato negli epilettici una differente eliminazione di azoto a secondo degli stati intervalari, preaccessuali, o postaccessuali della malattia. I reperti a questo proposito, invero, sono complessivamente fra loro contraddittori; chi trova una diminuzione di azoto dopo l'accesso — come De Buch ¹¹, chi un aumento — come in genere trovano Rohde, Mainet e Bosc ¹², Rosanoff ¹³, Tintemann ¹⁴ ed altri, chi non trova differenze apprezzabili fra i vari periodi della malattia — come Krainsky ¹⁵, Hoppe ¹⁶, Claude e Blanchetière ¹⁷ etc.

Le mie ricerche non rispondono in modo molto chiaro al riguardo, risulta invero che, nelle urine complessive delle 24

ore comprendenti l' accesso — o gli accessi — vi hanno valori di azoto generalmente alti; ma valori egualmente alti, e spesso più, si riscontrano anche in altri giorni che fanno parte del periodo intervallare; onde non si può concludere, come altri ha fatto, che nel periodo accessuale venga eliminata una quantità di azoto maggiore che negli altri periodi: per quel che mi risulta, nel periodo accessuale si notano sì valori alti di azoto nelle orine, ma tali valori — e ciò è bene sia notato — anche sommati coll' azoto fecale, si mantengono pur quasi sempre al disotto delle quantità di azoto introdotto col cibo.

Anche la quantità di orina è generalmente alta nei giorni dell' accesso, ma come l' azoto, non si differenzia molto dalle quantità eliminate anche in giorni intervallari. In due casi — nel 2.° e nel 4.°, si è notato una eliminazione molto scarsa di acqua, essendo scarsa l' orina e di peso specifico elevato (1030-1035).

La stagione non può avere influito notevolmente, essendo stati gli ammalati tenuti in camera e in riposo durante l' esperimento, avvenuto nel 2.° caso in Luglio, nel 4.° in Febbraio.

Data la quantità di liquido introdotto (1500-1300) la scarsa eliminazione di acqua per le orine (le feci erano formate) indica in questi ammalati una notevole perspirazione cutanea e polmonare.

III. Il ricambio nucleinico.

Come è noto, il ricambio nucleinico, il ricambio cioè di quelle sostanze nucleo-proteiche che fanno parte prevalente e caratteristica dei nuclei cellulari — può essere seguito e indagato nell' organismo animale in modo bene delimitato e distinto, accanto a quello della albumina, del grasso, degli idrati di carbonio, delle sostanze minerali. Abbiamo già accennato come convenga tener distinto un ricambio nucleinico (purinico) esogeno riferito al metabolismo dei corpi purinici introdotti col cibo, da un ricambio nucleinico (purinico) endogeno, riferito esclusivamente ai processi ana- e catabolici degli elementi nucleoproteici stabili dell' organismo.

Il gruppo chimico caratteristico di questo processo metabolico è quello che costituisce la complessa molecola dell' acido

nucleinico, che per l'azione delle varie nucleasi — nucleinasi, nucleotidasi, nucleosidasi (Levene, Jones) — viene scissa da prima nei suoi nucleotidi, indi nell'acido fosforico, nel pentoso, nelle basi puriniche e pirimidiniche che costituiscono questi ultimi. Rese libere le basi puriniche, esse alla loro volta subiscono l'azione di altri fermenti desamidanti e ossidanti, per cui si trasformano in massima parte in quei corpi — xantina, ipoxantina, acido urico — che noi ritroviamo nell'urina.

Lungo le varie fasi per cui passa il ricambio dalle sostanze nucleiniche sia di origine esterna che interna, cui ho sommariamente accennato, possono intervenire modificazioni tali da giustificare la formazione recente di un nuovo capitolo della patologia, vale a dire la patologia del ricambio nucleinico.

Predomina in esso, è ben noto, la gotta, come nella patologia del ricambio degli idrati di carbonio predomina il diabete; ma accanto alla gotta, che secondo la versione ora più accreditata di Brughes e Schittenhelm ⁴⁸ è sostenuta da una speciale alterazione dei fermenti relativi alla formazione e alla scissione dell'acido urico nell'organismo, altre forme di malattie possano incontrarsi, quali la uricemia alimentare, la uricemia di origine endogena per abnorme disfaccimento di cellule organiche, la uricemia da ritenzione per disturbata funzione renale, la gotta urica degli uccelli, la guaninica dei suini, tutte caratterizzate da peculiari alterazioni del ricambio nucleinico. Data la conoscenza affatto recente dei processi chimici e fermentativi che presiedono ad un così importante metabolismo cellulare, non è a maravigliare se nel campo della patologia esso occupi ancora una parte assai limitata. È però a presumersi che col crescere delle osservazioni esso possa essere invocato a dar luce su molte malattie di oscura patogenesi; come credo, per le ragioni che verrò esponendo, sia giustificato il richiamare su di esso maggiormente l'attenzione degli studiosi, in riguardo ad alcuni fenomeni che si osservano nella epilessia.

1.° Il ricambio purinico interno. — La questione dell'alterato ricambio dell'acido urico negli epilettici, dacchè venne sollevata dall'Haig nel 1885, è stata sostenuta e combattuta con varia fortuna sino ai recenti lavori di Binswanger e di Rohde. Stimo inutile quì riassumerla, per esser troppo

nota agli studiosi. Dirò solo che essa, se non altro, ha valso a far convergere l'osservazione di molti ricercatori sui processi chimici che subiscono nell'organismo dell'epilettico quelle sostanze che appartengono al gruppo dell'acido urico, o che con esso hanno rapporti di derivazione.

È noto infatti come il Krainsky, avendo egli pure constatato che l'acido urico aumenta dopo l'accesso mentre si elimina in difetto nei periodi preaccessuali, e considerato d'altra parte che l'acido urico di per sè è incapace — negli animali — di provocare fenomeni epilettiformi, volle fare dipendere l'accesso da accumulo nel circolo di una sostanza ritenuta esageratamente tossica, il carbamato di ammonio, che secondo la scuola d'allora avrebbe dovuto rappresentare quel corpo chimico da cui immediatamente deriva l'acido urico. Messa in luce l'origine dell'acido dalla serie nucleinica, perdeva gran parte di valore la teoria del Krainsky, tanto più che venne riconosciuto non essere il carbamato di ammonio sostanza di elevato potere tossico e tale da poter produrre la sindrome accessuale, anche concedendo che durante l'accesso si ritrovi nel circolo in aumentata quantità.

Non venne però perduto di vista dai ricercatori il ricambio dell'acido urico e dei corpi purinici, e fondamentali ricerche in proposito vennero fatte anche recentemente dal Rohde, da Tintemann, da Kauffmann (lav. citati). Kauffmann invero non ha fatto un lavoro sistematico in proposito, limitandosi nei suoi ammalati a valutare solo di quando in quando quantitativamente l'azoto purinico nelle urine, che a volta trovò in aumento nei periodi preparossistici. Rohde e Tintemann invece fecero ricerche minute in proposito, limitandole però all'acido urico, che dosavano nelle varie frazioni dell'urina giornaliera, per periodi consecutivi; ed entrambi poterono stabilire che, invero, in alcuni casi — e nei casi più gravi — si ha una maggiore eliminazione di acido urico dopo gli accessi. Ma, aggiunge il Rohde, questo reperto non è costante; mentre d'altra parte egli non ha potuto confermare le affermazioni della scuola dell'Haig e del Krainsky che prima dell'accesso si abbia una diminuzione dell'acido urico. Questi reperti si accordano anche colle ricerche che il Couvreur ha fatto nel laboratorio di Binswanger ⁴⁹.

Io ho ripreso queste esperienze, mantenendo i miei 4 am-

malati a dieta contenente quantità minima di sostanze puriniche, e determinando giorno per giorno nell'urina l'acido urico e le basi xantiche eliminate. Inoltre per lo studio del ricambio purinico esterno, e della supposta azione parossistica che risulterebbe dalle sue alterazioni, ho intercalato nell'esperienze un pasto di prova con determinata quantità di acido nucleinico: ma di questo sarà riferito più innanzi.

Osservando i dati raccolti nelle tabelle, e le grafiche delle tavole, si può dedurre che nei nostri ammalati la eliminazione dell'acido urico e delle basi xantiche è in genere assai scarsa. Non tenendo conto, per ora, del periodo in cui venne sperimentato il ricambio purinico esterno e che possiamo valutare a tre giorni compreso quello della somministrazione di sostanze nucleiniche, vediamo che in tutti i quattro casi l'acido urico ha valori di eliminazione inferiori a quelli calcolati come normali; mentre quelli delle basi xantiche possono ritenersi pressochè normali. Nell'uomo sano mantenuto a dieta priva di corpi purinici Kauffmann e Mohr ²⁰ poterono calcolare una eliminazione giornaliera media di azoto purinico per le urine variabile da 0.10 a 0.20 g con limiti estremi in casi speciali da 0.08 e 0.25.

D'altra parte la proporzione fra N- acido urico e N- basi puriniche è compresa nell'uomo fra i limiti di 6-12 : 1. L'azoto purinico complessivo da me trovato, e il rapporto $\frac{\text{N- acido urico}}{\text{N- basi}}$, sono in generale assai bassi, e il più spesso — meno che nel caso I — inferiori al limite minimo dato nell'uomo sano. Nel caso primo infatti troviamo in questo rapporto variazioni di un massimo N 14. 91 (dopo due accessi) a un minimo di 1.75, nel caso secondo si leggono valori da 9.00 a 2.92, nel terzo da 10.70 (accesso) a 0.96 (giorno di ingestione del nucleinato) e 1.03; nel quarto da 7.37 a 1.60. Ciò che risalta subito è la accentuata variabilità giornaliera del rapporto, dovuta soprattutto alla grande variabilità di eliminazione dell'acido urico, mentre la eliminazione delle basi si mantiene generalmente più uniforme. I suoi valori in prevalenza bassi dipendono appunto dalla scarsa eliminazione di acido urico. Se ora consideriamo i dati raccolti rispetto alle fasi della malattia, troviamo i valori più bassi dell'acido urico nei giorni intervallari, i più alti nelle 24 ore comprendenti l'accesso.

Nel 1.° e 2.° caso questo reperto è costante; nel 3.° e nel 4.°, che sono i casi più gravi, è meno costante, pur risultando nel

complesso evidente. All' aumento dell' acido urico nel periodo accessuale non è, in genere, proporzionale l' aumento delle basi; il che spiega i valori alti e sproporzionati del rapporto N- a. urico: N- basi trovato spesso nei giorni dell' accesso. Le grafiche delle 3 tavole rendono all' evidenza questi rapporti e la variabilità loro nei giorni con e senza accesso.

Tutto ciò, evidentemente, depone per la esistenza di un disturbo nei processi del ricambio purinico interno. L' acido urico, rispetto alle basi xantiniche, nei periodi intervallari agli accessi viene eliminata in difetto; è nel periodo accessuale (non risultò chiaro dalle nostre ricerche fatte nella orina complessiva delle 24 ore, se anche poco prima dell' accesso) che viene eliminato in maggior quantità, assolutamente e relativamente alle basi.

2.° Il ricambio purinico esterno. — Anche il metabolismo delle sostanze nucleiniche introdotte col cibo non si è compiuto, nei nostri ammalati, secondo i dati sperimentali raccolti sui normali. L' organismo sano — lo hanno dimostrato fra l' altro le belle ricerche di Burian e Schür²⁴ — assimila, scompone ed elimina nelle 24 ore il materiale purinico che introduce col cibo (quando non oltrepassi certi limiti) nei rapporti fra azoto dell' acido urico e azoto delle basi che ho sopra ricordato. Vi hanno d' altra parte malattie, come la gotta (Pollak, Brugsch, Bloch, Schittenhelm, Rotky) e pare, l' alcoolismo in certe sue forme gravi (Pollak), in cui si ha una eliminazione del materiale purinico [acido urico] notevolmente più tarda, congiunta con una percentuale di acido urico più bassa del normale.

Negli epilettici da me studiati si notano i medesimi fenomeni. Il caso I, che presenta meno marcate alterazioni nel ricambio purinico interno, alla somministrazione di 350 g di milza contenente circa 0.56 di N purinico, si nota in giornata una eliminazione di 0.193 N purinico, con 0.552 di acido urico, ed un rapporto N- a. urico: N- basi di 13.85; nei due giorni seguenti g 0.104, 0.130 di N purinico, ed un rapporto di 9.40, 12; al 4.° giorno N purinico 0.69, rapporto 3.32. Al quarto giorno adunque la eliminazione di acido urico si è ridotta al minimo, per cui il processo di eliminazione del materiale purinico ingerito avrebbe dovuto compiersi nei tre giorni prece-

dentì. Ma i dati analitici dell'azoto purinico passato per le orine in questi tre giorni ci danno cifre molto inferiori alla somma dell'azoto purinico eliminato normalmente a quella tal dieta addizionato all'azoto purinico riferentesi alla ingestione dei 350 g di milza. Onde bisogna concludere che buona parte del materiale purinico, o non è stato assorbito dall'intestino, o è stato eliminato sotto altra forma, o è stato trattenuto dall'organismo. Negli altri tre casi il difetto di assimilazione ed eliminazione dell'acido nucleinico somministrato *per os* è anche più evidente. Il 2.° e il 4.° caso hanno ingerito g 20 di nucleinato di soda, contenente in cifra tonda 0.70 g di azoto purinico. Nelle prime 24 ore si è avuto in ambo i casi un debole aumento nella eliminazione di acido urico — dalla media di 0.14-0.15-0.30 a 0.404 nel 4.°; — e corrispondentemente il rapporto N- a. urico: N- basi aumenta a 9.00 e a 6.00. Ma nelle 24 ore successive si ha tosto una caduta, che si mantiene nel 4.°, si risolve a 0.44 di a. urico e 5.84 di rapporto nel 2.° per poi di nuovo ricadere. Nel 3.° caso il fenomeno è ancor più accentuato: dietro la somministrazione di 19 g di nucleinato, con 0.665 di N purinico, non si nota alcuna modificazione apprezzabile nè nella eliminazione dell'acido urico, nè nel rapporto fra questo e le basi; le cifre dell'acido urico continuano a mantenersi bassissime sino a 4 giorni dopo, quando interviene un periodo accessuale. Anche in questi tre casi sperimentati col nucleinato di sodio adunque si ha una eliminazione dei materiali purinici introdotti col cibo deficientissima, ritardata, quando non è, come nel 3.° caso, affatto nulla.

Discutiamo ora brevemente le tre ipotesi sopra accennate a chiarimento del fenomeno; vale a dire se esso debba attribuirsi a deficiente assorbimento del materiale purinico da parte dell'intestino, o ad una sua eventuale eliminazione per le orine sotto altre forme chimiche che non siano l'acido urico e le basi xantiniche, o ad una ritenzione nell'organismo. Le due ultime ipotesi ci paiono meno verosimili; il ricambio nucleinico è oggi sufficientemente noto e dotato di documenti sperimentali che ci dimostrano tutte o quasi le fasi per cui passa la complessa molecola nucleinica prima di arrivare ai suoi prodotti ultimi e caratteristici di scomposizione, i corpi purinici; e questi, entro certi limiti — come ho riferito sopra — corrispondono in quantità alle quantità introdotte per lo stomaco. Nei cani e nei gatti,

invero, un ricco alimento purinico può dar luogo ad un notevole aumento della allantoina nelle orine (Salkowski, Mendel, Minkowski, Cohn, Hirokawa; ma ciò non è stato osservato nell'uomo, il quale d'altra parte non emette che quantità trascurabili di allantoina. D'altra parte non si può ammettere che l'organismo degli epilettici abbia trattenuto nei suoi tessuti, in qualsiasi forma, il materiale nucleinico ingesto; poichè tosto o tardi avrebbe dovuto emetterlo, mentre le analisi successive ai giorni di ingestione dimostrano che ciò non avviene (nè depositi di acido urico, come nella gotta, qui si osservano).

Resta adunque come più probabile la ipotesi che buona parte del materiale purinico ingesto non venisse assorbito, e sia stato eliminato quindi per le feci. Purtroppo, per la mole delle analisi giornaliere che il lavoro nostro richiedeva, non ho potuto esaminare giorno per giorno le feci sotto questo punto di vista: il loro alto contenuto (medio) di azoto però — rispetto alla dieta e all'azoto delle orine — depone senz'altro per una abbondante eliminazione di sostanze azotate per quella via. È noto per le recenti ricerche di Schittenhelm ²², di Levene ²³, di London Schittenhelm e Wiener ²⁴ come la molecola nucleoproteica venga via via intaccata dai vari fermenti dello stomaco e dell'intestino, sino a che nelle ultime porzioni del digiuno e dell'ileo viene ridotta in membri facilmente solubili e riassorbibili (mononucleotidi, nucleosidi), che pare vengano assimilati direttamente prima di soggiacere all'ultima liberazione delle basi puriniche, poco solubili e quindi poco assimilabili.

Ora potrebbe darsi che negli epilettici i processi fermentativi che presiedono alla scomposizione delle sostanze nucleiniche nel tubo intestinale si compiessero in difetto. In una ricerca sulle nucleasi del siero in varie forme di malattie mentali io ebbi già occasione di notare che la attività del siero degli epilettici sulla diminuzione del potere rotatorio dell'acido nucleinico (del lievito) è assai scarso, rispetto al normale, nei periodi intervallari della malattia; e si accentua, solo nel periodo accessuale. Questo fatto, su cui ritorneremo più innanzi, mentre dà ragione della deficienza notata nel ricambio purinico interno, si può indirettamente accordare anche colla deficienza notata nel ricambio purinico esterno; deficienza che, con risul-

tati identici ai miei, venne già rimarcata dal Rohde e dal Tintemann (lav. cit.). Alla scarsa attività nucleolitica dello siero, può verosimilmente corrispondere negli epilettici una scarsa attività nucleolitica del succo intestinale per cui una notevole percentuale del materiale nucleinico introdotto col cibo non è resa assimilabile, e viene espulsa per le feci. Ciò in via di ipotesi più probabile, che avrebbe bisogno però di ricerche in proposito per essere confermata.

Rohde, somministrando acido nucleinico o timo di vitello ai suoi epilettici, ha avuto l'impressione che esso eserciti una forte influenza sul manifestarsi degli accessi, avendo notato che, nella maggioranza dei suoi casi, comparivano accessi nelle prime 24 ore dalla ingestione della sostanza.

Tintemann, nei suoi due casi, non poté confermare queste osservazioni. La questione però, interessantissima perchè si ricollega colla influenza da tempo nota di certe diete sul decorso della malattia (influenza benefica della dieta latte e vegetale, Baugh, Voisin, Krants, etc.) meritava di essere ripresa e possibilmente su basi più estese. Le mie esperienze in proposito portano ad essa un piccolo contributo. Ad epilettici, da lungo tempo tenuti in osservazione nel nostro stabilimento, ho somministrato, come nei quattro casi descritti, acido nucleinico per bocca o per iniezione; in altre due serie ho iniettato una base amidata, la guanina (cloridrato) ed una base ossidata, la ipoxantina; in una ultima serie ho iniettato un derivato della guanina, che si ritrova nei prodotti di scomposizione e di ossidazione dell'acido nucleinico, la guanidina, sotto forma di semplice nitrato, e di nitrato di metilguanidinina, per sperimentare anche il gruppo metilico.

Riassumo brevemente le mie ricerche per ciascun malato, il numero e la data degli accessi circa due mesi prima, durante e due mesi dopo la esperienza, onde risaltino i possibili effetti delle sostanze sperimentali.

4) — Acido nucleinico.

L'ho somministrato per iniezioni e per bocca. Per le iniezioni mi sono servito di fialette preparate dall'Istituto sieroterapico milanese. In 4 epilettici, a intervallo di 2 giorni, ho iniettato in due volte 0.08 g di acido nucleinico endomuscolarmente, nei glutei.

1. *Lancellotti Attilio*. Ha in media 2-3 accessi al mese.

5 Ottobre	1910	1 accesso
19 »	»	» »
8 Novembre	»	» »
21 »	»	» »
2 Dicembre	»	» »
6 »	»	1. ^a iniez. g 0.04 di acido nucleinico
8 »	»	2. ^a » » » »
12 »	»	1 accesso
25 »	»	» »
10 Gennaio	1911	» »
20 »	»	» »
21 »	»	» »
26 »	»	» »
7 Febbraio	»	» »

2. *Cavani Ettore*. Ha in media 4-5 accessi al mese.

23 Ottobre	1911	1 accesso
15 Novembre	»	» »
23 »	»	» »
24 »	»	» »
25 »	»	» »
27 »	»	» »
6 Dicembre	»	1. ^a iniez. g 0.04 di acido nucleinico
8 »	»	2. ^a » » » »
10 »	»	1 accesso
21 »	»	» »
23 »	»	» »
2 Gennaio	1912	» »
11 »	»	» »
15 »	»	» »
22 »	»	» »
24 »	»	» »
26 »	»	» »
4 Febbraio	»	» »
7 »	»	» »

3. *Martelli Luigi*. Ha frequenti serie di accessi e vertigini.

27 Ottobre	1910	1 vertigine
28 »	»	2 accessi
10 Novembre	»	1 accesso
13 »	»	» »
20 »	»	» » e 1 vertigine
21 »	»	» »
22 »	»	» »

23	Novembre	1910	1 accesso
25	»	»	» »
27	»	»	2 accessi
30	»	»	» »
2	Dicembre	»	» »
6	»	»	1. ^a iniez. g 0.04 di acido nucleinico
8	»	»	2. ^a » » » »
11	»	»	3 accessi
12	»	»	1 accesso
13	»	»	» »
16	»	»	» »
29	»	»	» vertigine
4	Gennaio	1911	2 accessi
11	»	»	5 vertigini
12	»	»	6 accessi
14	»	»	1 accesso
18	»	»	» »
19	»	»	» »
29	»	»	» » e 1 vertigine
2	Febbraio	»	» »
5	»	»	» »

4. *Taraborelli Eugenio*. Ha 3-4 accessi al mese in media.

25	Ottobre	1910	1 accesso
11	Novembre	»	» »
17	»	»	» »
29	»	»	» » e 1 vertigine
30	»	»	» »
6	Dicembre	»	1. ^a iniez. g 0.04 di acido nucleinico
8	»	»	2. ^a » » » »
			alla sera stessa ha un accesso
3	Gennaio	1911	1 accesso
4	»	»	» »
16	»	»	» »
28	»	»	» »
29	»	»	3 accessi e 1 vertigine
6	Febbraio	»	1 accesso

Ad altri 11 casi, compresi i nostri 3 sottoposti alla ricerca del ricambio (2.^o, 3.^o e 4.^o), ho somministrato per bocca, in *cachets*, g 20-22 di *nucleinato di soda*, nella mattina, lontano dai pasti.

5. *Menozzi Daniele*. Ha frequenti serie di accessi.

7	Giugno	1910	2 accessi
8	»	»	» »
9	»	»	3 »

12	Giugno	1910	1 accesso
14	»	»	» »
18	a	»	» »
23	»	»	» »
28	»	»	» »
29	»	»	» » e 1 vertigine
1	Luglio	»	2 accessi
3	»	»	1 accesso
9	»	»	» »
11	»	»	
12	»	»	
13	»	»	
15	»	»	<i>prende g 12 di nucleinato</i>
19	»	»	1 accesso
20	»	»	» »
25	»	»	» »
26	»	»	» »
28	»	»	» »
30	»	»	3 accessi
31	»	»	2 »
7	Agosto	»	» »
9	»	»	1 accesso
11	»	»	14 accessi
12	»	»	15 »
13	»	»	1 accesso
21	»	»	2 accessi
22	»	»	1 accesso
28	»	»	2 accessi

6. *Beltrami Ernesto*. Ha frequenti serie di accessi. Fu sperimentato due volte.

a)	15	Giugno	1910	1 accesso
	16	»	»	» »
	1	Luglio	»	» »
	13	»	»	4 accessi
	14	»	»	1 accesso
	15	»	»	2 accessi
	23	»	»	1 accesso
	28	»	»	<i>prende g 20 di nucleinato</i>
	1	Agosto	»	1 accesso
	3	»	»	» »
	7	»	»	2 accessi
	9	»	»	3 »
	10	»	»	1 accesso
	11	»	»	» »
	16	»	»	» »
	18	»	»	2 accessi

21 Agosto	1910	1 accesso
28 »	»	» »
7 Settembre	»	» »
16 »	»	4 accessi e 1 vertigine
23 Marzo	1911	2 »
25 »	»	» »
26 »	»	3 »
27 »	»	1 accesso
28 »	»	» »
29 »	»	2 accessi
2 Aprile	»	1 accesso
4 »	»	» »
9 »	»	» »
12 »	»	<i>prende g 20 di nucleinato</i>
31 »	»	2 accessi
24 »	»	» »
2 Maggio	»	1 accesso
8 »	»	2 accessi
16 »	»	1 accesso

7. *Barchi Adolfo*. Ha 1-2 accessi la settimana in media.

1 Luglio	1910	4 accessi e 1 vertigine
2 »	»	2 »
4 »	»	1 accesso
18 »	»	» »
4 Agosto	»	» »
5 »	»	» »
6 »	»	<i>prende g 22 di nucleinato</i>
14 »	»	1 accesso
15 »	»	» »
16 »	»	» »
24 »	»	» »
27 »	»	2 accessi e 1 vertigine
5 Settembre	»	» »
6 »	»	1 accesso

8. *Solmi Aristide*. Ha circa 1 accesso la settimana.

4 Luglio	1910	1 accesso
7 »	»	4 accessi e 1 vertigine
23 »	»	2 »
25 »	»	1 accesso
30 »	»	» »
6 Agosto	»	<i>prende g 22 di nucleinato</i>
9 »	»	2 accessi
10 »	»	1 accesso
11 »	»	» »

16 Agosto	1910	1 accesso
21 »	»	» »
23 »	»	» »
24 »	»	» »
25 »	»	» »
5 Settembre	»	» »
7 »	»	2 accessi
12 »	»	» »

9. *Vecchi Angelo*. Ha rarissimi accessi.

29 Giugno	1911	1 accesso
6 Agosto	»	<i>prende g 22 di nucleinato</i>
8 »	»	1 accesso
9 »	»	» »
6 Gennaio	1911	» »

10. *Magnanini Giusto*. Ha rare serie di accessi. Fu sperimentato due volte.

a)	15 Giugno	1910	5 accessi e 1 vertigine
	16 »	»	1 accesso
	17 »	»	» »
	18 »	»	» »
	19 »	»	» »
	20 »	»	» »
	24 »	»	» »
	6 Agosto	»	<i>prende g 22 di nucleinato</i>
	7 »	»	1 accesso
	19 »	»	» »
	7 Settembre	»	» »
	11 »	»	» »
	29 »	»	» »
b)	17 Marzo	1911	» »
	18 »	»	1 vertigine
	19 »	»	» accesso
	20 »	»	2 accessi
	21 »	»	» »
	22 »	»	1 accesso
	28 »	»	» »
	12 Aprile	»	<i>prende g 20 di nucleinato</i>
	21 »	»	1 accesso
	24 »	»	» »
	8 Maggio	»	» »

11. *Amici Raffaele*. Ha rarissimi accessi.

28 Maggio	1910	1 accesso
-----------	------	-----------

10 Giugno	1910	1 accesso
8 Agosto	»	<i>prende g 22 di nucleinato</i>
17 Settembre	»	1 vertigine

12. *Menozzi Nicola*. Ha accessi non molto frequenti.

2 Settembre	1910	1 accesso
7 Ottobre	»	2 accessi
12 »	»	<i>prende g 20 di nucleinato</i>
13 »	»	1 accesso
17 »	»	» »
1 Novembre	»	» »
24 »	»	» »

13. *Scacchetti Adelmo*. Ha in media 1 accesso la settimana.

25 Agosto	1910	1 accesso
2 Settembre	»	2 accessi
6 »	»	1 accesso
11 »	»	» »
21 »	»	2 accessi
2 Ottobre	»	» »
6 »	»	1 accesso
8 »	»	2 accessi
9 »	»	1 accesso
12 »	»	<i>prende g 20 di nucleinato</i>
17 »	»	1 accesso
22 »	»	» »
23 »	»	» »
6 Novembre	»	» » e 1 vertigine
8 »	»	» »
25 »	»	» »
30 »	»	» »

14. *Benuzzi Decenzio*. Ha 3-4 accessi al mese in media.

29 Agosto	1910	
8 Settembre	»	
11 »	»	
17 »	»	
27 »	»	
1 Ottobre	»	
5 »	»	
12 »	»	
29 »	»	
5 Novembre	»	
8 »	»	
22 »	»	

In 6 ammalati ho sperimentato pasti di prova ricchi di sostanze nucleiniche, milza e fegato di bue, leggermente fritto nella padella.

15. *Barchi Adolfo.*

27 Agosto	1910	2 accessi e 1 vertigine
28 »	»	1 accesso
5 Settembre	»	2 accessi
6 »	»	1 accesso
10 »	»	<i>prende g 350 di milza</i>
14 »	»	2 accessi
17 »	»	1 accesso
18 »	»	» »
30 »	»	» »
11 Ottobre	»	» »
12 »	»	5 accessi

16. *Vecchi Angelo.* Ha rarissimi accessi.

9 Agosto	1910	1 accesso
14 Settembre	»	<i>prende g 400 di milza</i>
15 »	»	» » 450 » »
30 »	»	» » 500 » »
1 Ottobre	»	» » » » <i>fegato</i>
6 Gennaio	1911	1 accesso

17. *Solmi Aristide.*

25 Agosto	1911	1 accesso
5 Settembre	»	» »
7 »	»	2 accessi
17 »	»	» »
25 »	»	1 accesso
30 »	»	<i>prende g 500 di milza</i>
		dopo ha 1 vertigine
1 Ottobre	»	<i>prende g 500 di fegato</i>
2 »	»	2 accessi
3 »	»	1 accesso
5 »	»	4 accessi
6 »	»	1 accesso
7 »	»	2 accessi
8 »	»	» »
9 »	»	4 »
10 »	»	7 »
11 »	»	3 »
12 »	»	3 »
13 »	»	2 »
14 »	»	8 »

16 Ottobre	1911	1 accesso
22 »	»	» »
23 »	»	» »
24 »	»	» »
26 Novembre	»	» »
8 Dicembre	»	» »
27 »	»	» »
29 »	»	» »
17 Gennaio	»	» »

18. *Camurri Gaetano*. Ha in media 4-5 accessi al mese.

28 Agosto	1910	1 accesso
11 Settembre	»	» »
13 »	»	» »
26 »	»	» »
27 »	»	2 accessi
29 »	»	1 vertigine
1 Ottobre	»	<i>prende g 500 di milza</i>
4 »	»	» » » » <i>fegato</i>
5 »	»	1 accesso
6 »	»	» »
26 »	»	» »
27 »	»	» »
29 »	»	» »
5 Novembre	»	» »
7 »	»	» »

19. *Amici Raffaele*.

17 Settembre	1910	1 vertigine
4 Ottobre	»	<i>prende g 500 di milza</i>
5 »	»	» » » » <i>fegato</i>
18 Dicembre	»	» » » » <i>milza</i>
19 »	»	» » 15 » <i>nucleinato di soda</i>
11 Febbraio	1911	<i>iniez. di 0.08 di metilguanidina</i>
28 »	»	1 accesso

20. *Menozzi Nicola*.

24 Novembre	1910	1 accesso
19 Dicembre	»	<i>prende g 500 di milza</i> <i>e g 10 di nucleinato di soda</i>
24 »	»	1 accesso
9 Gennaio	1911	» »
1 Febbraio	»	1 vertigine
2 »	»	» accesso

B — Guanina.

Ho usato il cloridrato, sciolto in acqua leggermente acidulata con acido cloridrico, nella proporzione di 1 : 25. Ogni cme = g 0.04 di cloridrato di guanina.

1. *Bigi Guglielmo*. Ha vertigini giornaliere; accessi più rari.

1 Marzo	1911	10 vertigini
2 »	»	5 »
3 »	»	2 accessi e 6 vertigini
4 »	»	1 accesso » 13 »
5 »	»	5 vertigini
6 »	»	1 accesso e 5 vertigini
7 »	»	» » » 18 »
8 »	»	» » » 25 »
9 »	»	iniez. g 0.02 di cloridrato di guanina 25 vertigini
10 »	»	8 »
11 »	»	26 »
12 »	»	12 »
13 »	»	9 »
14 »	»	1 accesso e 17 vertigini
15 »	»	31 vertigini
16 »	»	10 »
17 »	»	15 »

2. *Cavani Ettore*. Ha accessi in media settimanali.

4 Febbraio	1911	1 accesso
15 »	»	» »
9 Marzo	»	iniez. g 0.10 di metilguanidina 1 accesso
12 »	»	iniez. g 0.04 di cloridrato di guanina 1 accesso
13 Aprile	»	» »

3. *Ganassi Silvio*. Ha in media 4-5 accessi al mese.

8 Febbraio	1911	1 accesso
7 Marzo	»	» »
9 »	»	iniez. g 0.04 di cloridrato di guanina
14 »	»	1 accesso
28 »	»	» »
29 »	»	» »

4. *Gualtieri Fortunato*. Ha in media 5-6 accessi al mese.

1 Febbraio	1911	1 accesso
3 »	»	» »
11 »	»	» »
16 »	»	3 accessi
28 »	»	1 accesso
9 Marzo	»	<i>iniez. g 0.04 di cloridrato di guanina</i>
		1 accesso
10 »	»	» »
2 Aprile	»	» »
3 »	»	» »
6 »	»	2 accessi

5. *Roncaglia Gaetano*. Ha frequenti serie di accessi.

13 Febbraio	1911	1 accesso
14 »	»	2 accessi
15 »	»	3 »
16 »	»	1 accesso e 1 vertigine
28 »	»	» »
1 Marzo	»	» »
6 »	»	» »
7 »	»	2 accessi
8 »	»	» »
9 »	»	<i>iniez. g 0.02 di cloridrato di guanina</i>
		1 accesso
25 »	»	2 accessi
28 »	»	1 accesso
29 »	»	» »
1 Aprile	»	» »
3 »	»	2 accessi
4 »	»	3 »

6. *Amighini Giuseppe*. Ha 10-12 accessi e vertigini al mese.

8 Febbraio	1911	1 accesso e 1 vertigine
9 »	»	» »
12 »	»	2 vertigini
14 »	»	1 accesso e 1 vertigine
15 »	»	1 vertigine
16 »	»	» »
20 »	»	» »
5 Marzo	»	1 accesso
6 »	»	» »
13 »	»	<i>iniez. g 0.05 di cloridrato di guanina</i>
17 »	»	1 accesso
22 »	»	» »
26 »	»	1 vertigine
3 Maggio	»	» »

5 Maggio	1911	1 vertigine
7 »	»	» accesso

7. *Brazzi Leandro*. Ha accessi piuttosto radi.

16 Febbraio	1911	1 accesso
3 Marzo	»	2 accessi
13 »	»	<i>iniez. g 0.05 di cloridrato di guanina</i>
19 Aprile	»	2 accessi

8. *Incerti Ortensio*. Ha 1-2 accessi alla settimana.

6 Febbraio	1911	1 accesso
9 »	»	» »
11 »	»	» »
12 »	»	» »
22 »	»	» »
25 »	»	» »
26 »	»	» vertigine
3 Marzo	»	» accesso
9 »	»	» »
13 »	»	<i>iniez. g 0.05 di cloridrato di guanina</i>
28 »	»	1 accesso
30 »	»	» »
1 Aprile	»	1 vertigine

9. *Michelini Guglielmo*. Ha rari accessi.

27 Dicembre	1910	4 vertigini
13 Marzo	1911	<i>iniez. g 0.06 di cloridrato di guanina</i>
29 »	»	1 accesso

10. *Amici Raffaele*. Da 8 mesi senza accessi.

28 Febbraio	1911	1 accesso
10 Marzo	»	<i>iniez. g 0.04 di cloridrato di guanina</i> 1 forte accesso la notte
8 Giugno	»	» vertigine

11. *Barchi Adolfo*.

3 Marzo	1911	1 accesso
5 »	»	2 accessi
6 »	»	1 accesso
10 »	»	<i>iniez. g 0.04 di cloridrato di guanina</i>
19 »	»	1 accesso
20 »	»	2 accessi
26 »	»	1 accesso

12. *Burzi Giuseppe*. Ha rari accessi.

27 Febbraio	1911	1 accesso
10 Marzo	»	iniez. g 0.04 di cloridrato di guanina
39 »	»	1 accesso

13. *Carretti Umberto*. Ha accessi non molto frequenti.

7 Febbraio	1911	1 accesso
11 »	»	» »
13 »	»	» »
17 »	»	» »
3 Marzo	»	» »
10 »	»	iniez. g 0.06 di cloridrato di guanina
12 »	»	1 accesso
31 »	»	» »

14. *Magnanini Giusto*.

13 Febbraio	1911	1 accesso
28 »	»	» »
6 Marzo	»	» »
10 »	»	iniez. g 0.06 di cloridrato di guanina
17 »	»	1 accesso
18 »	»	» »

15. *Camurri Gaetano*.

18 Marzo	1911	2 accessi
28 »	»	1 accesso
7 Aprile	»	» vertigine
11 »	»	» accesso
12 »	»	si iniettano g 0.20 di clor. guanina emulsion. in soluz. fisiolog.
4 Maggio	»	1 accesso
15 »	»	» vertigine

16. *Ficcarelli Angelo*. Ha 1-2 accessi la settimana.

28 Giugno	1911	1 vertigine
29 »	»	» »
7 Luglio	»	» accesso
12 »	»	» vertigine
13 »	»	» accesso
16 »	»	» vertigine
19 »	»	» accesso e 1 vertigine
23 »	»	» vertigine

25 Luglio	1911	si iniettano g 0.20 di <i>clor. guanina</i> <i>in sol. fisiol.</i>
31 »	»	1 accesso
1 Agosto	»	» vertigine
5 »	»	» accesso

C — Ipoxantina.

In 11 epilettici ho iniettato soluzioni 1 : 25 in acqua leggermente acidulata con acido cloridrico.

1. *Lancellotti Attilio.*

7 Febbraio	1911	1 accesso
9 Marzo	»	» »
15 »	»	<i>iniez. g 0.05 di ipoxantina</i>
16 »	»	1 accesso
24 »	»	» vertigine
7 Aprile	»	» accesso

2. *Martelli Luigi.* Ha accessi non molto frequenti.

2 Febbraio	1911	1 accesso
5 »	»	» »
10 »	»	» »
11 »	»	» »
3 Marzo	»	2 vertigini
7 »	»	1 vertigine
12 »	»	2 accessi
15 »	»	<i>iniez. g 0.05 di ipoxantina</i>
21 »	»	1 accesso
28 »	»	» vertigine
29 »	»	2 accessi
6 Aprile	»	3 »

3. *Pavesi Sigismondo.* Ha accessi non molto frequenti.

12 Febbraio	1911	1 vertigine
21 »	»	» accesso
10 Marzo	»	» vertigine
15 »	»	<i>iniez. g 0.05 di ipoxantina</i>
		1 accesso la sera
17 »	»	2 accessi
27 »	»	1 accesso
1 Aprile	»	» vertigine

4. *Tirelli Luigi.* Ha serie di accessi non molto frequenti.

22	Gennaio	1911	1 accesso
23	»	»	» »
12	»	»	» »
13	»	»	» »
15	»	»	» »
16	»	»	» »
23	»	»	» »
4	Marzo	»	» »
15	»	»	iniez. g 0.05 di ipoxantina
19	»	»	1 vertigine
23	»	»	» accesso

5. *Vandelli Gennaro*. Ha in media 1 accesso la settimana.

27	Gennaio	1911	1 accesso
1	Febbraio	»	» »
15	»	»	» »
16	»	»	2 accessi
17	»	»	1 accesso
22	»	»	» »
26	»	»	» »
8	Marzo	»	» »
12	»	»	» »
14	»	»	» »
15	»	»	iniez. g 0.05 di ipoxantina
22	»	»	2 accessi
24	»	»	1 accesso
25	»	»	» »
27	»	»	» »
28	»	»	» »
29	»	»	» »
30	»	»	» »
4	Aprile	»	» »

6. *Amighini Giuseppe*.

5	Marzo	1911	1 accesso
6	»	»	» »
13	»	»	iniez. g 0.05 di guanina
17	»	»	1 accesso
22	»	»	» »
26	»	»	» vertigine
3	Aprile	»	» »
5	»	»	» »
7	»	»	» accesso
8	»	»	iniez. g 0.08 di ipoxantina
9	»	»	2 vertigini
10	»	»	1 vertigine

15 Aprile	1911	1 accesso e 1 vertigine
16 »	»	» vertigine
17 »	»	» accesso
21 »	»	» »
23 »	»	» »
25 »	»	» vertigine
1 Maggio	»	4 vertigini

7. Broggi Leandro.

2 Marzo	1911	2 accessi
12 »	»	iniez. g 0.05 di guanina
8 Aprile	»	» » 0.10 » ipoxantina
19 »	»	2 accessi
2 Maggio	»	» »

8. Cavani Ettore.

12 Marzo	1911	1 accesso
8 Aprile	»	iniez. g 0.10 di ipoxantina
13 »	»	1 accesso
23 »	»	» »
4 Maggio	»	» »

9. Ganassi Silvio.

13 Marzo	1911	1 accesso
28 »	»	» »
29 »	»	» »
8 Aprile	»	iniez. g 0.05 di ipoxantina
16 »	»	1 accesso
21 »	»	» »
10 Maggio	»	2 accessi

10. Gualtieri Fortunato.

9 Marzo	1911	iniez. g 0.04 di guanina
10 »	»	1 accesso
2 Aprile	»	» »
3 »	»	2 accessi
6 »	»	1 accesso
7 »	»	2 accessi
8 »	»	1 accesso
9 »	»	iniez. g 0.05 di ipoxantina
10 »	»	1 accesso
13 »	»	2 accessi
22 »	»	1 accesso
4 Maggio	»	» »

11. *Incerti Ortensio.*

9 Marzo	1911	1 accesso
13 »	»	iniez. g 0.05 di guanina
28 »	»	1 accesso
30 »	»	» »
1 Aprile	»	» vertigine
6 »	»	» accesso
8 »	»	iniez. g 0.05 di ipoxantina
		1 accesso la sera
23 »	»	» »
24 »	»	» »
4 Maggio	»	» »

D — Nitrato di guanidina.

Ho iniettato 10 ammalati con soluzione 1 : 20 di acqua distillata.

1. *Lancellotti Attilio.*

24 Marzo	1911	1 accesso
7 Aprile	»	» »
8 »	»	iniez. g 0.20 di nitrato di guanidina
19 »	»	1 accesso
6 Maggio	»	» »

2. *Michelini Guglielmo.*

29 Marzo	1911	1 accesso
8 Aprile	»	iniez. g 0.20 di nitrato di guanidina per molti mesi non ha più accessi.

3. *Martelli Luigi.*

28 Marzo	1911	1 accesso
29 »	»	» »
6 Aprile	»	3 accessi
7 »	»	2 »
8 »	»	iniez. g 0.20 di nitrato di guanidina
12 »	»	2 accessi
17 »	»	1 accesso
8 Maggio	»	» »

4. *Pavesi Sigismondo.*

27 Marzo	1911	1 accesso
1 Aprile	»	» vertigine
8 »	»	iniez. g 0.20 di nitrato di guanidina
17 Maggio	»	1 accesso

5. *Roncaglia Gaetano.*

28 Marzo	1911	1 accesso
29 »	»	» »
1 Aprile	»	» »
2 »	»	2 accessi
4 »	»	3 »
8 »	»	iniez. g 0.20 di nitrato di guanidina
16 »	»	1 accesso
18 »	»	» »
21 »	»	» »
22 »	»	3 accessi
23 »	»	1 accesso
6 Maggio	»	» »

6. *Tirelli Luigi.*

23 Marzo	1911	1 accesso
8 Aprile	»	iniez. g 0.20 di nitrato di guanidina
10 »	»	1 accesso
15 »	»	» »
16 »	»	» »
18 »	»	» »
22 »	»	» »
14 Maggio	»	» »

7. *Tagliavini Giusto.*

28 Marzo	1911	1 accesso
3 Aprile	»	» »
4 »	»	» »
6 »	»	» »
7 »	»	» »
8 »	»	iniez. g 0.20 di nitrato di guanidina
		1 accesso poco dopo
12 »	»	» »
16 »	»	» »
24 »	»	» »
25 »	»	» »
2 Maggio	»	» »

8. *Taraborelli Eugenio.*

14 Marzo	1911	1 accesso
8 Aprile	»	iniez. g 0.20 di nitrato di guanidina
12 »	»	1 accesso
15 »	»	3 accessi
16 »	»	1 accesso e 4 vertigine
11 Maggio	»	» »

9. *Vandelli Gennaro.*

29 Marzo	1911	1 accesso
30 »	»	» »
4 Aprile	»	» »
6 »	»	» »
7 »	»	» »
8 »	»	<i>iniez. g 0.20 di nitrato di guanidina</i>
1 Maggio	»	1 accesso
2 »	»	» »
4 »	»	2 accessi

10. *Caretti Umberto.*

26 Marzo	1911	1 accesso
8 Aprile	»	<i>iniez. g 0.20 di nitrato di guanidina</i>
15 »	»	1 accesso
4 Giugno	»	2 accessi

E — Nitrato di metilguanidina, 0,50 in 10 di acqua distillata.

Ho iniettato 20 ammalati.

1. *Benuzzi Decenzio.*

28 Gennaio	1911	1 accesso
30 »	»	» »
4 Febbraio	»	» »
10 »	»	<i>iniez. g 0.02 di nitrato di metilguanidina</i>
14 »	»	1 accesso
19 »	»	» »
25 »	»	» »

2. *Amici Raffaele.* Da 8 mesi senza accessi.

11 Febbraio	1911	<i>iniez. g 0.05 di nitrato di metilguanidina</i>
28 »	»	1 forte accesso
10 Marzo	»	<i>iniez. g 0.04 di cloridrato di guanina</i>
12 Aprile	»	» » 0.15

3. *Barchi Adolfo.*

2 Gennaio	1911	2 accessi
6 »	»	1 accesso
11 Febbraio	»	<i>iniez. g 0.05 di nitrato di metilguanidina</i> 2 forti accessi la sera
12 »	»	1 vertigine
14 »	»	» accesso

15 Febbraio	1911	2 vertigini
16 »	»	1 vertigine
20 »	»	» »
27 »	»	» accesso
26 Marzo	»	» »
9 Aprile	»	» »
12 »	»	<i>iniez. g 0.15 di nitrato di metilguanidina</i>
19 »	»	1 accesso
24 »	»	» »

4. Burzi Giuseppe.

11 Gennaio	1911	1 accesso
12 »	»	» »
2 Febbraio	»	» »
9 »	»	» »
11 »	»	<i>iniez. g 0.05 di nitrato di metilguanidina</i>
17 »	»	1 accesso
10 Marzo	»	<i>iniez. g 0.04 di guanina</i>
30 »	»	1 accesso
12 Aprile	»	<i>iniez. g 0.15 di nitrato di metilguanidina</i>
15 Luglio	»	2 accessi

5. Grilli Giuseppe.

Gennaio	1911	nessun accesso
8 Febbraio	»	1 accesso
9 »	»	2 accessi
12 »	»	<i>iniez. g 0.10 di nitrato di metilguanidina</i> 1 accesso la sera
2 Marzo	»	» »
6 »	»	» »
7 »	»	» »
8 »	»	» »
12 »	»	» »
29 »	»	» »
1 Aprile	»	» »
12 »	»	<i>iniez. g 0.15 di metilguanidina</i>
24 »	»	1 accesso
6 Maggio	»	» »

6. Loschi Giuseppe.

21 Gennaio	1911	1 accesso
12 Febbraio	»	<i>iniez. g 0.16 di nitrato di metilguanidina</i>
4 Marzo	»	1 accesso
20 »	»	» »
12 Aprile	»	<i>iniez. g 0.15 di nitrato di metilguanidina</i> 1 accesso la sera

13 Aprile	1911	1 accesso
25 Maggio	»	» »

7. Menozzi Daniele.

22 Gennaio	1911	1 accesso
1 Febbraio	»	2 accessi
4 »	»	1 accesso
6 »	»	» »
7 »	»	» »
12 »	»	iniez. g 0.10 di nitrato di metilguanidina 1 accesso la sera
14 »	»	» »
26 »	»	» »
27 »	»	» »
30 Marzo	»	2 accessi
31 »	»	1 accesso
12 Aprile	»	iniez. g 0.15 di nitrato di metilguanidina
18 »	»	1 accesso
20 »	»	3 accessi
25 »	»	1 accesso
3 Maggio	»	» »

8. Masini Giuseppe.

3 Febbraio	1911	1 accesso
6 »	»	» »
14 »	»	iniez. g 0.05 di nitrato di metilguanidina
22 »	»	1 accesso

9. Pozzetti Gastone.

4 Febbraio	1911	1 accesso
11 »	»	» »
13 »	»	» »
14 »	»	iniez. g 0.05 di nitrato di metilguanidina
15 »	»	1 accesso
17 »	»	» »
9 Marzo	»	» »
6-7-8 Aprile	»	accessi giornalieri
12 »	»	iniez. g 0.15 di nitrato di metilguanidina
16 »	»	1 accesso
5 Maggio	»	» »

10. Scacchetti Adelmo.

27 Gennaio	1911	1 vertigine
30 »	»	» »

3 Febbraio	1911	1 accesso
4 »	»	3 accessi e 1 vertigine
9 »	»	1 accesso
12 »	»	2 accessi
13 »	»	1 accesso
14 »	»	iniez. g 0.05 di nitrato di metilguanidina 1 accesso e 1 vertigine poco dopo
17 »	»	» accesso
27 »	»	» »
10 Marzo	»	» »
13 »	»	2 accessi
14 »	»	1 accesso

11. *Stradi Giuseppe.*

12 Gennaio	1911	1 accesso
1 Febbraio	»	» »
8 »	»	» »
14 »	»	iniez. g 0.05 di nitrato di metilguanidina
16 »	»	1 accesso
12 Marzo	»	» »
25 »	»	» »
27 »	»	» »
12 Aprile	»	iniez. g 0.15 di nitrato di metilguanidina
3 Giugno	»	1 accesso

12. *Solmi Aristide.*

17 Gennaio	1911	1 accesso
29 »	»	» »
14 Febbraio	»	iniez. g 0.10 di nitrato di metilguanidina
1 Marzo	»	1 accesso
4 »	»	» vertigine
6 »	»	» accesso
11 »	»	2 accessi
13 »	»	1 »
22 »	»	» »

13. *Bigi Guglielmo.* Ha numerose vertigini giornaliere, accessi più rari.

1 Febbraio	1911	3 vertigini
2 »	»	5 »
3 »	»	» »
4 »	»	4 »
5 »	»	2 »
6 »	»	4 »
7 »	»	8 »
8 »	»	4 »

9 Febbraio	1911	5 vertigini
10 »	»	14 »
11 »	»	5 »
12 »	»	8 »
13 »	»	9 »
14 »	»	8 »
15 »	»	<i>iniez. g 0.10 di nitrato di metilguanidina</i> 7 vertigini
16 »	»	8 »
17 »	»	1 accesso e 6 vertigini
18 »	»	7 vertigini
20 »	»	9 »
21 »	»	13 »
22 »	»	20 »
23 »	»	7 »
24 »	»	1 accesso e 6 vertigini
25 »	»	12 vertigini
26 »	»	13 »
27 »	»	4 »
28 »	»	18 »

14. *Beltrami Ernesto.*

1 Febbraio	1911	1 accesso
3 »	»	» »
14 »	»	» »
15 »	»	<i>iniez. g 0.10 di nitrato di metilguanidina</i> 1 accesso dopo
16 »	»	» »
17 »	»	» »
3 Marzo	»	3 accessi
5 »	»	1 accesso
7 »	»	» »
8 »	»	» »

15. *Cavani Ettore.*

22 Gennaio	1911	1 accesso
24 »	»	» »
26 »	»	» »
4 Febbraio	»	» »
7 »	»	» »
15 »	»	<i>iniez. g 0.10 di nitrato di metilguanidina</i> 1 accesso dopo
12 Marzo	»	» »
13 »	»	» »

16. *Ganassi Silvio.*

23 Gennaio	1911	1 accesso
24 »	»	» »
7 Febbraio	»	» »
8 »	»	» »
15 »	»	iniez. g 0.10 di nitrato di metilguanidina
7 Marzo	»	1 accesso
14 »	»	» »

17. *Ficcarelli Angelo.*

18 Marzo	1911	1 vertigine
22 »	»	» »
26 »	»	» accesso
29 »	»	» vertigine
30 »	»	» »
4 Aprile	»	» accesso
7 »	»	» vertigine
12 »	»	iniez. g 0.15 di nitrato di metilguanidina
19 »	»	1 vertigine
20 »	»	» accesso
23 »	»	» »
3 Maggio	»	» »

18. *Menozzi Nicola.*

17 Marzo	1911	1 accesso
12 Aprile	»	iniez. g 0.15 di nitrato di metilguanidina
15 Maggio	»	1 accesso
22 »	»	» »

19. *Riccò Dionigi.*

25 Marzo	1911	1 accesso
6 Aprile	»	» »
9 »	»	» »
12 »	»	iniez. g 0.15 di nitrato di metilguanidina

20. *Ferrari Enrico.*

2 Aprile	1911	1 accesso
12 »	»	iniez. g 0.15 di nitrato di metilguanidina
21 Maggio	»	1 accesso
5 Giugno	»	» »

I dati analitici esposti, complessivamente considerati, non depongono per una influenza manifesta delle sostanze nucleiniche introdotte dall'esterno sul manifestarsi della sindrome ac-

cessuale negli epilettici, quale aveva ammesso, con prudenti riserve, il Rohde.

Nei 4 ammalati iniettati con acido nucleinico, nei 10 casi in cui il nucleinato venne dato per bocca, nei 6 cui venne somministrato cibo a alto contenuto purinico, non si ritrovano nette correlazioni, quali di causa ed effetto, fra sostanza sperimentata ed accesso. Seguendo il decorso della malattia, rispetto alle manifestazioni accessuali, prima e dopo l'esperimento, si rileva che questo non ne modifica sostanzialmente il decorso; vi ha un caso, il 17 (Solmi Aristide) nel quale, in vero, dopo la ingestione di 500 g di milza e 500 di fegato fatto per 2 giorni consecutivi, si sviluppò una grave sindrome accessuale che durò 15 giorni con ripetuti attacchi giornalieri; ma in questo caso può verosimilmente essere intervenuto qualche fenomeno di intossicazione intestinale — magari in seguito alla dieta esagerata —; oppure l'apparire del male può essere accidentale, essendosi nello stesso soggetto verificato altre volte. Ad ogni modo esso rimane isolato, e non modifica per ora il risultato delle ricerche.

Anche per le altre sostanze sperimentate per via di iniezione intramuscolare non si può concludere nulla di positivo — nei casi 10 in seguito a iniezioni di cloridrato di guanina e nei casi 3 e 11 in seguito a iniezioni di 0.05 di ipoxantina si è avuto, in giornata, l'accesso; come pure nel caso 7 poco dopo l'iniezione di 0.20 di nitrato di guanidina: di fronte a questi però stanno gli alti numerosi casi che non subirono influenza di sorta dal farmaco iniettato; la versione più attendibile quindi è che nei casi che si potrebbero chiamare positivi, iniezione e accesso debbono ritenersi due fatti che hanno coinciso accidentalmente.

Nelle serie di esperienze colla metilguanidina invece abbiamo parecchi casi — 7 sopra venti — in cui un rapporto di causalità fra iniezione e accesso potrebbe con certo fondamento suppersi. Nei casi 3, 4, 5, 6, 7, 10, 14, 15, si è avuto l'accesso poco dopo l'iniezione di 0.05-0.10 g di nitrato di metilguanidina; negli altri tredici casi non si è osservato nessuna modificazione; va notato inoltre che negli stessi casi che hanno reagito, ad una successiva (o antecedente) iniezione di dose anche più forte non hanno dato alcuna reazione. Ad ogni modo la percentuale dei casi positivi è in questa serie troppo alta

perchè non si possa non pensare a qualche nesso causale fra i due fatti.

La metilguanidina, è noto per le ricerche di Brieger, è una base tossica, mentre la guanidina non è * ; potrebbe darsi che il gruppo metilico riescisse particolarmente tossico agli epilettici, per difetto di processo dissociativi e ossidativi interni, come pare accertato per un'altra base metilata, la paraxantina (1-7 dimetilxantina) che Bachford ²⁴ avrebbe trovato molto aumentata nelle urine di ammalati di emicrania e di epilessia, e che secondo Salomon e Krüger ²⁵ sarebbe parimenti dotata di proprietà convulsivanti. Purtroppo, data la difficoltà di procurarsi la sostanza, non ho potuto sperimentare la paraxantina negli epilettici.

Per ora mi è lecito solo richiamare l'attenzione degli osservatori su questi fenomeni che richiederebbero uno studio sistematico a parte onde estendere ad altri gruppi metilici le esperienze da me appena abbordate; e mi limito, da queste poche ricerche, a concludere che il ricambio esogeno dell'acido nucleinico — per quanto lento e imperfetto — non pare sia accompagnato negli epilettici da recrudescenza della sindrome accessuale, come alcuno ha ammesso; nè speciale azione spieghino sugli epilettici altre sostanze appartenenti al gruppo purinico, quali la guanina e la ipoxantina. Tra le sostanze di derivazione da questo gruppo, la guanidina sperimentata non ha spiegato alcun effetto, mentre la metilguanidina pare sia risultata, in parecchi casi, dotata di azione stimolatrice degli accessi; se, come e perchè questa azione sia legata al radicale metilico, rimane a vedersi.

3.° La attività nucleolitica (nucleasi) del siero. — Per ricerche fatte due anni or sono, e per esami ripetuti recentemente, ho potuto convincermi che il siero degli epilettici è dotato di una debole attività nucleolitica. Il metodo da me seguito per valutare il potere fermentativo del siero (e dei liquidi organici in genere) sull'acido nucleinico è, come ho reso noto a suo tempo, il « metodo ottico » ²⁶ per cui riesce agevole, mettendosi in condizioni propizie di esperienza (occorre, quando

* Partendo dal concetto che la creatina può essere trasformata da certi batteri in metilguanidina, Gautier (Les toxines 1896, p. 231) fa la supposizione che questa trasformazione potrebbe prodursi nell'organismo in speciali condizioni patologiche, e dar luogo alla eclampsia e agli accessi uremici.

si fanno le letture, che la temperatura del tubo disposto sul polarimetro sia mantenuta esattamente a temperatura costante di 37° per mezzo del manicotto di acqua avvolgente, in comunicazione con un termostato di Ostwald) di poter seguire ad libitum le variazioni del potere rotatorio della sostanza sino alla sua completa inattivazione. L'enzima che attacca l'acido nucleinico, come è noto, è compreso nella denominazione, invero un po' generica, di nucleasi. Non è qui il luogo di discutere se la nucleasi sia un fermento unico, o piuttosto — come vorrebbero le recenti ricerche di Jones e Levene, un miscuglio di vari enzimi, almeno di tre, agenti in tempi diversi l'uno successivo all'altro, sino alla completa liberazione delle basi puriniche: basti qui tener presente che nel siero di sangue umano sono contenuti fermenti specifici che intaccano il complesso polinucleolitico della molecola dell'acido nucleinico diminuendo progressivamente il suo potere rotatorio. Sin dove giunga questa azione idrolizzante dello siero, se sino alla liberazione dell'acido fosforico o alla semplice liberazione dei mononucleotidi (complessi di acido fosforico, carboidrato e base) a noi per ora non interessa. Sta il fatto — e Levene e Medigreceanu applicando il mio metodo anche alle reazioni fra siero e acido nucleinico del lievito lo confermano ²⁷ — che nello siero è contenuto almeno uno dei fermenti nucleolitici (probabilmente la sola nucleinasi) che agisce idrolizzando l'acido nucleinico, e la cui progressiva azione fermentativa può essere seguita al polarimetro per la progressiva diminuzione del potere rotatorio della sostanza su cui agisce.

Questa attività catalitica che noi, per seguire la denominazione in uso, ascriveremo per ora senz'altro alla cosiddetta nucleasi, è devoluta al siero umano normale in una certa misura, che può essere bene valutata appunto col metodo polarimetrico. In un precedente lavoro ²⁸ ho potuto dimostrare che la attività enzimatica della nucleasi del siero segue, con grande approssimazione, la regola di Schütz.

Valutando le costanti $K = \frac{x}{\sqrt{t}}$ (x = la parte progressivamente distrutta della molecola) si trova che esse, per lo siero normale, hanno valori che poco si differenziano fra loro, mantenendo eguali le condizioni dell'esperimento. Può così essere calcolato entro quali limiti estremi il siero di sangue

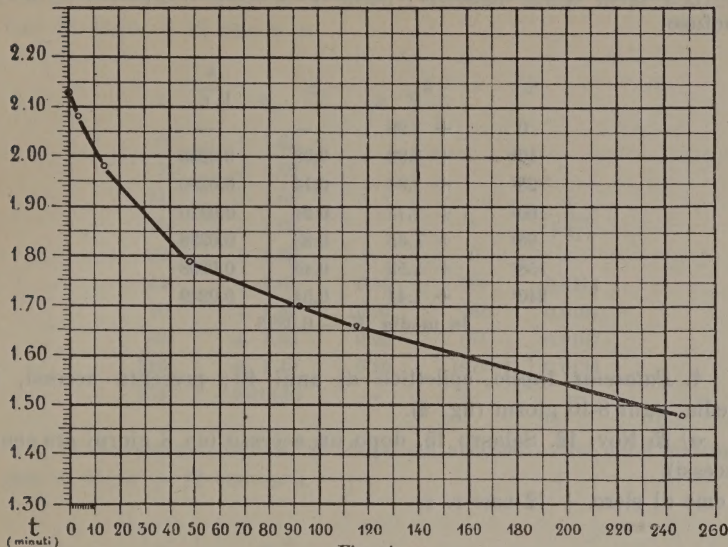
spiega la sua attività nucleolitica: si può, in altri termini, calcolare la quantità — o la attività — della nucleasi contenuta nel siero normale. Ora, per ripetute ricerche, a me risulta che la attività nucleolitica del siero degli epilettici è inferiore, e spesso notevolmente, a quella del siero di individui normali, e di molti altri ammalati mentali (eccettuati alcuni casi di alcoolismo che hanno dato valori bassi) esaminati. Alle ricerche fatte col polarimetro Soleil, di cui ho reso conto nel lavoro sopracitato, ne ho aggiunte altre recentemente con un polarimetro munito di manicotto termostato: per cui ho potuto mantenere la reazione a 37° e fare le letture esattamente a quella temperatura. Esse hanno in parte confermato le prime nel senso che negli epilettici salassati nei periodi intervallari agli accessi ho sempre trovato valori bassi di K, mentre ho potuto notare ancora una tendenza a salire nello siero degli stessi individui prelevati nei giorni immediatamente successivi a quello dell'accesso; di più mi è risultato un nuovo reperto, che, continuando le ricerche, spero poter dimostrare appieno: in due epilettici salassati pochi minuti o poche ore dopo l'accesso, ho trovato valori di K bassissimi non solo, ma paradossali, e tali da richiedere una illustrazione speciale.

Riporto senz'altro alcuni dei casi che, comparativamente esaminati, possono rendere all'evidenza il differente modo di comportarsi della nucleasi del siero nei normali ed altri ammalati, e negli epilettici dopo l'accesso, lontano dall'accesso, e durante un periodo di male.

Individuo sano di 40 anni. 1 cmc. di siero + 12 cmc di una soluzione di g 0.45 acido nucleinico in 15 di soluzione fisiologica (0.85) neutralizzata sino a debolissima reazione alcalina con 5 gocce circa di NaOH 15 % (fig. 1).

t	α_D	x	$\frac{x}{\sqrt{t}}$
0	+ 2.13	—	—
2 ¹	+ 2.08	0.05	0.0354
14 ¹	+ 1.98	0.15	0.0401
48 ¹	+ 1.79	0.34	0.0491
93 ¹	+ 1.70	0.43	0.0446
115 ¹	+ 1.66	0.47	0.0438
255 ¹	+ 1.48	0.65	0.0407

in media K = 0.0456



2. Demente precoce in istato di buona costituzione fisica, anni 38.
1 cmc di siero + 12 cmc c. s.

t	α_D	x	$\frac{x}{\sqrt{t}}$
0	+ 2.14	—	—
9 ¹	+ 1.97	0.17	0.0567
13 ¹	+ 1.95	0.19	0.0527
46 ¹	+ 1.77	0.37	0.0546
76 ¹	+ 1.68	0.46	0.0528
106 ¹	+ 1.63	0.51	0.0509
141 ¹	torbido	—	—

in media $K = 0.0535$

3. *Barchi Adolfo*, epilettico, di anni 35 ha avuto 1 accesso il 21,
2 il 22, 1 il 23 Ottobre 1912.

α) Salasso il 27 Ottobre.

1 cmc di siero + 12 cmc c. s.

t	α_D	x	$\frac{x}{\sqrt{t}}$
0	+ 1.98	—	—
10 ¹	+ 1.89	0.09	0.0286
27 ¹	+ 1.83	0.15	0.0288
42 ¹	+ 1.75	0.23	0.0355
56 ¹	+ 1.73	0.25	0.0334
60 ¹	+ 1.70	0.28	0.0361
99 ¹	+ 1.56	0.42	0.0422
157 ¹	+ 1.50	0.48	0.0383
179 ¹	+ 1.49	0.49	0.0365

in media $K = 0.0344$

b) Salasso il 4 Novembre, 5 ore dopo l'accesso. Il paziente è molto confuso.

t	α_D	x	$\frac{x}{\sqrt{t}}$
0	+ 1.98	—	—
10 ¹	+ 1.90	0.08	0.0253
25 ¹	+ 1.84	0.14	0.0280
60 ¹	+ 1.74	0.24	0.0310
95 ¹	+ 1.65	0.33	0.0338
158 ¹	+ 1.53	0.45	0.0358
240 ¹	+ 1.44	0.54	0.0349

in media $K = 0.0325$

4. *Pataccini Angelo*, epilettico di anni 40; presenta accessi, in media, ogni 8-10 giorni (fig. 2).

a) 25 Nov. 12. Salasso 15, dopo un accesso (da 8 giorni era senza accessi).

1 cmc di siero + 12 cmc c. s.

t	α_D	x		$\frac{x}{\sqrt{t_1}}$
0	+ 1.87			
8 ¹	+ 1.85			
10 ¹	+ 1.83			
17 ¹	+ 1.89			
20 ¹	+ 1.83		t_1	
32 ¹	+ 1.87	—	0	—
75 ¹	+ 1.74	0.13	43 ¹	0.0198
103 ¹	+ 1.71	0.16	71 ¹	0.0190
217 ¹	+ 1.61	0.26	185 ¹	0.0191
250 ¹	torbido	—	—	—

b) 26 Novembre. Salasso alle 11^h, dopo due accessi avuti nella mattina.

1 cmc di siero + 12 cmc c. s.

t	α_D
0	+ 1.48
10 ¹	+ 1.53
14 ¹	+ 1.58
16 ¹	+ 1.61
22 ¹	+ 1.64
56 ¹	+ 1.62
84 ¹	+ 1.62
165 ¹	+ 1.61
200 ¹	torbido

c) 27 Novembre. Salasso 30' dopo 1 accesso avuto nella mattina.
1 cmc di siero + 12 cmc c. s.

t	α_D	x		
0	+ 1.61			
2 ¹	+ 1.69			
14 ¹	+ 1.63			
17 ¹	+ 1.68		t_1	$\frac{x}{\sqrt{t_1}}$
22 ¹	+ 1.69	—	0	—
41 ¹	+ 1.64	0.05	19 ¹	0.0114
70 ¹	+ 1.52	0.97	48 ¹	0.0101
89 ¹	+ 1.60	0.09	67 ¹	0.0107
219 ¹	+ 1.49	0.20	197 ¹	0.0136
254 ¹	torbido	—	—	—

d) 28 Novembre. Salasso 2^h dopo un accesso avuto nella mattina.
1 cmc di siero + 12 cmc c. s.

t	α_D	x		
0	+ 2.01			
6 ¹	+ 2.02		t_1	$\frac{x}{\sqrt{t_1}}$
14 ¹	+ 2.04	—	0	—
16 ¹	+ 2.01	0.03	2 ¹	0.0212
19 ¹	+ 1.98	0.06	5 ¹	0.0274
59 ¹	+ 1.80	0.24	45 ¹	0.0357
92 ¹	+ 1.72	0.32	78 ¹	0.0364
103 ¹	torbido	—	—	—

e) 29 Novembre. Salasso nella mattina. Ha avuto un accesso ieri sera alle 22^h.

t	α_D	x	$\frac{x}{\sqrt{t}}$
0	+ 1.80	—	—
5 ¹	+ 1.77	0.03	0.0134
8 ¹	+ 1.76	0.04	0.0141
37 ¹	+ 1.71	0.09	0.0148
87 ¹	+ 1.63	0.17	0.0182
207 ¹	+ 1.48	0.32	0.0223

f) 2 Dicembre. Salasso nella mattina. Dall' ultimo accesso (la sera del 28 Novembre) non ne ha più avuti. Il paziente, che dal 25 al 29 era stato sempre molto confuso, ora è discretamente lucido, come è abitualmente nei periodi intervallari agli accessi.
1 cmc di siero + 12 cmc c. s.

t	α_D	x	$\frac{x}{\sqrt{t}}$
0	+ 2.20	—	—
7 ¹	+ 2.14	0.06	0.0227
13 ¹	+ 2.09	0.11	0.0305
23 ¹	+ 2.05	0.15	0.0306
31 ¹	+ 1.98	0.22	0.0395
53 ¹	+ 1.84	0.36	0.0494
170 ¹	+ 1.55	0.65	0.0501

in media $K = 0.0371$

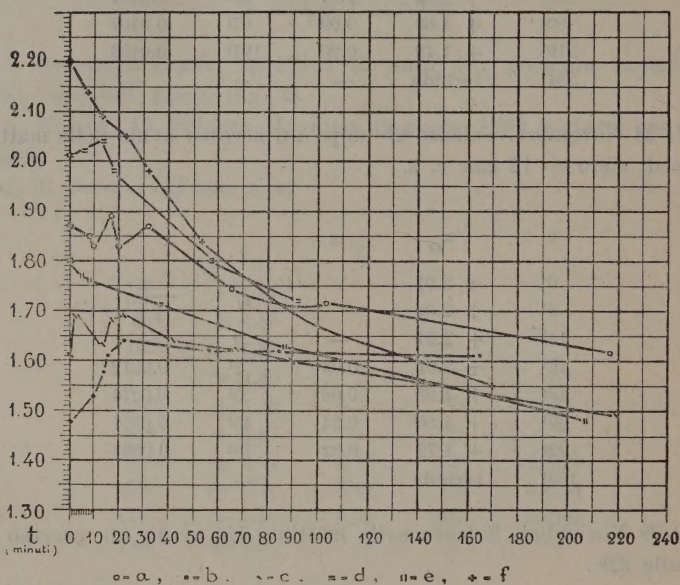


Fig. 2.

Ho riportato pochi esempi illustrativi per mostrare come diversamente dal normale e da altri sieri di malati mentali non epilettici può decorrere il processo nucleolitico nel siero degli epilettici. Nel mio lavoro precedente in proposito (lav. cit.) avevo osservato un ritardo nella velocità di scomposizione dell'acido nucleinico per opera dello siero negli epilettici in genere, e solo mi era parso che, in alcuni casi, tale velocità accennasse a ravvivarsi e ad avvicinarsi a quella dei sieri normali nei sieri prelevati poco dopo che i pazienti avevano superato l'accesso e raggiunto quel relativo benessere che essi sogliono avere dopo la crisi acuta del male. Nelle recenti ri-

cerche, che sto continuando e saranno oggetto di una pubblicazione a parte, pel grande interesse che esse accennano ad avere, ho potuto in gran parte confermare il già detto; ma anche un nuovo fatto mi si è risultato, che solo potevano offrirmi ricerche sistematiche e continuate per un certo periodo di giorni sopra uno stesso soggetto. In due casi studiati durante un periodo di lieve stato di male, aventi cioè accessi consecutivi per un certo periodo di giorni, mi è risultato che, per tutto il periodo accessuale, la nucleasi del siero si è dimostrata debolissima non solo, ma spesso di attività nulla, e talora anzi — a giudicare dall'esame polarimetrico — di attività paradossale. Riferendoci ai 4 casi riportati, nel 1.^o (fig. 1) e 2.^o (normale e demente precoce) vediamo la nucleasi agire con notevole velocità catalitica, seguendo molto approssimativamente la regola di Schütz, con valori medi di $K = 0.0456$, e 0.0535 ; il decorso regolare della curva nella fig. 1 illustra all'evidenza il processo. Nel caso 3 tanto nel siero del periodo intervallare (*a*) che in quello prelevato 5 ore dopo un accesso (*b*) — mentre il paziente era ancora molto confuso — si notano valori più bassi di K , ed un decorso più irregolare, rallentato all'inizio della reazione. Nel caso 4, che illustra uno dei due epilettici cui sopra accennavo, studiati durante un periodo accessuale di qualche giorno, troviamo reperti che si differenziano nettamente dai precedenti. Vediamo infatti come nei quattro giorni — dal 25 al 29 Nov. — in cui è durato il suo stato di male, e il piccolo salasso (di 10 cmc di sangue circa) veniva fatto poco dopo avvenuto l'accesso, la nucleasi dello siero si è dimostrata di una attività pressochè nulla mentre il decorso della reazione, durante i primi 20-30 minuti, si è svolta non secondo la regola di Schütz, ma in modo affatto speciale, come sinora non mi era mai occorso di trovare in nessuna altra malattia. I valori di α degli esami da *a* a *d*, riportati (meno il *c*) nella fig. 2, sul principio della reazione anzichè diminuire gradatamente come nell'esame *e* e seguire una curva che si avvicini alla normale come nell'esame *f*, assumono un andamento opposto, od oscillante attraverso ad un valore intermedio, sinchè, raggiunto un certo limite estremo, o vi rimangono stazionari, o riprendono una lenta discesa. In *b* leggesi appunto uno di questi decorsi che può, rispetto al normale, chiamarsi paradossale poichè da $+ 1.48$ iniziale può seguirsi l'angolo di de-

viazione salire gradatamente, nei primi 22', sino a $+ 1.64$, e circa a quel valore mantenersi per quasi tre ore, sinchè, intorbidatosi il liquido, la lettura divenne meno chiara. In questo esame, — che si riferisce ad un siero prelevato essendo il paziente in pieno stato di male, confusissimo, dopo due accessi avuti poco prima — non si può riconoscere alcun processo nucleolitico; a parte la ascesa iniziale della curva — la cui interpretazione, come tosto vedremo, è oscurissima — non si nota qui, raggiunto il massimo valore di α , alcun accenno ad una diminuzione graduale dell'angolo stesso, e quindi ad una idrolisi reattiva dell'acido nucleinico in contatto collo siero.

Nell'esame del 28 Novembre (*d*) invece — siero prelevato pure poco dopo un accesso, in pieno periodo accessuale — si osserva bensì lo stesso fenomeno dell'innalzarsi iniziale della curva durante i primi 14 minuti, ma poi la azione fermentativa incomincia, da prima lenta, poi via via intensificandosi, come mostrano i valori di K . Un tipo ancora differente mostrano gli esami del 25 (*a*) e 27 (*c*) Nov., sempre durante il periodo accessuale, in cui nei primi 20'-30' si osservano alternative di ascesa dell'angolo, sinchè la reazione incomincia regolare, e si svolge la lenta progressiva discesa della curva. Appena terminato il periodo accessuale, il 29 (l'ultimo accesso è la sera del 28), il siero (curva *e*) mostra per la prima volta una attività catalitica svolgentesi secondo la linea normale, per quanto molto rallentate; ed è solo pochi giorni dopo, il 2 Dicembre (curva *f*) quando il paziente è del tutto rimesso dalla crisi superata e mostra la svegliatezza di mente dei suoi momenti migliori, che la velocità di reazione della nucleasi nello siero si manifesta vivace, differendo però ancora della curva normale per una relativa lentezza che mostra al principio della reazione.

Considerando nel complesso questa esperienza, si è indotti a ritenere che durante tutto il periodo in cui il paziente è stato soggetto alle manifestazioni accessuali, che dal 25 al 28 Nov. lo hanno colpito 1-2 volte al giorno, la nucleasi dello siero ha dimostrato una attività ora nulla ora grandemente diminuita rispetto al normale e allo siero dello stesso individuo esaminato dopo superata la crisi accessuale. Circa all'altro fenomeno notato in questo periodo — e solo in periodo accessuale durato parecchi giorni potei sinora riscontrarlo, in questo e in un altro epilettico — vale a dire del decorso che abbiamo

chiamato paradosso della curva di reazione, siamo perfettamente all'oscuro. Sta il fatto che in tutti questi esami — dall' a al d — il valore iniziale di x , osservato non appena la temperatura del tubo polarimetrico si è stabilita a 37° (vale a dire dopo 3-4 minuti dell'inizio della esperienza), è assai basso ($+ 1.87$, $+ 1.48$, $+ 1.61$, $+ 2.01$) rispetto ai valori che troviamo comunemente in identiche condizioni di esperimento. Nella ipotesi che i sieri in questione avessero proprietà ottiche differenti dai normali, e tali da influire notevolmente sulla deviazione destrogica dell'acido nucleinico, li esaminai sostituendo alla soluzione nucleinica soluzione fisiologica, nelle stesse proporzioni. Mi è risultato che tali sieri non differiscono nelle loro proprietà ottiche dai normali: 1 cmc di siero + 12 cmc di soluzione fisiologica, in tubo da 10 cmc a 37° , ha sempre dato $\alpha_D =$ da $- 0.30$ a $- 0.35$, come nel normale e nello stesso individuo in periodo intervallare.

Dunque una eccessiva deviazione levogira dello siero non può essere stata causa del fenomeno.

Potrebbe qui invocarsi anche un'altra ragione. È noto — e già il Jones lo ha dimostrato per l'acido nucleinico — che gli acidi e gli alcali modificano di molto le proprietà ottiche di certe soluzioni. La nostra soluzione di acido nucleinico, ad esempio, resa appena alcalina con idrato sodico, devia di circa $+ 2.45$ (a 37°); mentre la stessa soluzione, alcalinizzata maggiormente con aggiunta di una goccia di idrato, diminuisce il suo angolo di rotazione a $+ 2.16$.

Le differenze dei valori iniziali di α riscontrati nelle nostre miscele di sieri e di acido nucleinico devono appunto riferirsi al grado di maggiore o minore alcalinità della soluzione di quest'ultimo, ottenuta empiricamente aggiungendo goccia a goccia NaOH 15 %, e saggiando con cartine di tornasole: d'altra parte noi abbiamo persistito in questo metodo semplice e rapido poi che ci fummo convinti, con apposite ricerche, che piccole variazioni della alcalinità iniziale della soluzione nucleinica non modificano affatto il corso della reazione ed il valore delle costanti K . Ora è ovvio che, qualora nella miscela siero + sol. nucleinica avvenissero modificazioni nel suo grado di alcalinità, i valori di α , indipendentemente dal decorso della reazione enzimatica, andrebbero parimenti modificandosi. Io non ho fatto ancora ricerche in proposito per vedere se il siero

di epilettico in quelle speciali circostanze sia più alcalino del normale, e se, per processi sintetici di amidazione o di neutralizzazione il suo grado di alcalinità possa gradatamente diminuire. Le ricerche di Krainsky e di Kauffmann ci parlerebbero invero di aumento di ammoniaca nel sangue degli epilettici; se, contemporaneamente, il grado di alcalinità del siero fosse aumentato, si potrebbero spiegare i valori iniziali della miscela. Per interpretare su questa base l'innalzamento iniziale della curva bisognerebbe di più ammettere che la alcalinità iniziale andasse progressivamente diminuendo, o per liberazione di prodotti acidi dalla contemporanea scissione della molecola nucleinica, o per processi di amidazione (prevalenza di un antifermento della desamidasi) nello siero stesso analoghi a quelli che Medwedew ha riscontrato nel sangue di animali in digiuno²⁹, o per qualche altra causa.

Di fronte al fenomeno oscuro dell'abbassamento del valore di α e della curva iniziale paradossa nella reazione fra siero e acido nucleinico in certi stati di male di epilettici, ho creduto dover fare qualche osservazione critica attorno alle circostanze in cui esso si svolge. Le ipotesi da me sollevate però non hanno che un valore provvisorio; troppi elementi ancora ci mancano per poter tentare di darne una spiegazione soddisfacente. Ad ogni modo, senza entrare nel meccanismo del fatto osservato, esso dimostra di per se che nel siero degli epilettici in istato di male la attività nucleolitica può essere profondamente alterata, e, in certi casi, soppressa. Ciò è in rapporto col prolungarsi dello stato di male medesimo, poichè è appunto quando esso è terminato che nello siero ritornano in attività gli enzimi nucleolitici, e questa coincidenza fa ragionevolmente pensare che una tanto grave alterazione dello siero non sia del tutto estranea al mantenersi dello stato di male medesimo, dovendo noi riconoscere alle nucleasi una grande importanza fisiologica per la nutrizione e il ricambio delle cellule.

Ad ogni modo la abituale deficiente attività nucleolitica dello siero, che può giungere sino alla completa abolizione in certe fasi acute della malattia, è, uno degli indizi più probativi delle alterazioni del ricambio nucleinico nella epilessia.

4.° Siero nucleolitico. — Colle ricerche sul ricambio nucleinico si allacciano alcune esperienze che ho condotte

sulla azione che potesse esercitare uno siero nucleolitico negli epilettici. Dopo aver constatato che realmente esiste un difficoltà ricambio purinico sia esterno che interno — pur risultando dalle esperienze sul ricambio esterno che la elaborazione delle sostanze nucleiniche introdotte, anche compiendosi con difetto, non è di per se causa di fenomeni accessuali — ho voluto sperimentare se cercando di facilitare in qualche modo i processi fermentativi specifici del ricambio purinico negli epilettici, si ottenesse qualche modificazione nel decorso della malattia. Ed all'uopo ho sperimentato un siero dotato di elevato potere nucleolitico, ottenuto dalla capra e dal cavallo.

A distanza di 6 giorni l'una dall'altra, ho praticato in tre capre e in un cavallo — in epoche diverse — quattro iniezioni endoperitoneali di g 2 di acido nucleinico per le capre, g 3 per il cavallo, previamente tyndallizzati, sciolti in 10-15 cmc di carbonato di soda all'1 % sterile. Gli animali, dopo una lieve e breve depressione successiva alla iniezione, hanno tollerato bene l'operazione. 3-4 giorni dopo l'ultima iniezione ho praticato il salasso della giugulare, distribuendo poi il siero sterilmente in boccetti da 10 cm.

L'elevato potere nucleolitico del siero venne comprovato dall'esame polarimetrico: 1 cmc dello siero addizionato a determinate quantità di acido nucleinico in sol. leggermente alcalina ne diminuisce il potere rotatorio con una velocità che venne trovata sempre superiore a quella di campioni di siero normale ottenuto dagli stessi animali prima dell'esperimento; questi sieri adunque devono considerarsi ricchi di fermenti nucleolitici (nucleasi etc.) più del normale.

Il siero (5-10 cmc) veniva iniettato profondamente nei glutei, con una grossa siringa. Per ciascun malato era presa la temperatura mattina e sera, e seguito il decorso della reazione locale.

Ho sperimentato lo siero in epilettici, ed in degenti non epilettici, per assicurarmi se le reazioni locali e generali fossero differenti. Con mia sorpresa infatti ho notato che, mentre negli epilettici l'iniezione dello siero è sempre seguita da evidente gonfiore ed arrossamento locale, da aumento di temperatura della parte, da aumento della temperatura generale, da leucocitosi marcata, nei non epilettici sperimentati — due dementi precoci, un frenastenico, un pazzo morale — non ho ot-

tenuto che lievissima o nulla reazione locale e lieve leucocitosi, nessun aumento di temperatura nè locale nè generale.

Questi fenomeni si accentuano negli epilettici dopo la seconda e la terza iniezione — la temperatura può arrivare a 38.5° - 39° — mentre nei non epilettici la reazione continua ad essere insignificante.

Esporrò prima schematicamente le ricerche fatte sui non epilettici, poi quelle sugli epilettici. Ogni ammalato è stato iniettato 2-3-4 volte, ad intervalli di 5-6 giorni onde evitare il prodursi della anafilassia; buona parte di essi è stata sottoposta a sistematiche analisi del sangue, di cui qui riferisco solo ciò che risultò dal conteggio dei globuli bianchi, fatto prima e durante l'esperimento.

Per valutare le modificazioni eventuali del decorso della malattia seguirò anche qui il sistema espositivo adottato sopra negli altri epilettici.

A — Non epilettici.

1. Giordani Giuseppe, pazzo morale.

16	Giugno	1911	1. ^a iniez. cmc 8 di siero nucleolitico di capra I.	t. ^a m.	t. ^a s.
			nella natica destra	—	36 ^o .4
17	»	»	nessuna reazione locale	36 ^o	36 ^o .5
18	»	»	» » »	36 ^o .2	36 ^o .6
19	»	»	» » »	36 ^o .1	36 ^o .3
20	»	»	2. ^a iniez. cmc 6 id.		
			nella natica sinistra	36 ^o	36 ^o .3
21	»	»	nessuna reazione locale	36 ^o	36 ^o .6
22	»	»	» » »	36 ^o .1	36 ^o .2
23	»	»	» » »	36 ^o .2	36 ^o .4
24	»	»	accusa prurito alla natica sinistra	36 ^o	36 ^o .4
25	»	»	nessuna reazione locale	36 ^o	36 ^o .3
26	»	»	» » »	36 ^o .1	36 ^o .3
27	»	»	» » »	36 ^o .2	36 ^o .4

2. Rinaldi Attilio, frenastenico.

20	Giugno	1911	1. ^a iniez. cmc 9 di siero di capra I.	t. ^a m.	t. ^a s.
			nella natica destra	36 ^o .2	36 ^o .5
21	»	»	nessuna reazione	36 ^o .1	36 ^o .5
22	»	»	lievissimo gonfiore, poco dolente alla pressione	36 ^o .2	36 ^o .6
23	»	»	nessuna reazione	36 ^o .2	36 ^o .7

24	Giugno	1911	2. ^a iniez. cmc 9 di siero di capra I.	t. ^a m.	t. ^a s.
			alla natica sinistra	36°1	66°6
25	»	»	nessuna reazione	36°2	36°6
26	»	»	lieve arrossamento a sinistra	36°1	36°5
27	»	»	» » » »	36°1	36°6
28	»	»	nessuna reazione		
29	»	»	3. ^a iniez. cmc 5 id.		
			a destra più in alto	36°2	36°6
30	»	»	lieve gonfiore a destra	36°3	36°7
1	Luglio	»	» » » »	36°3	36°8
2	»	»	la parte ritorna normale	36°3	36°6
3	»	»	nessuna reazione	36°2	36°5

3. Domenichini A. demente precoce.

29	Luglio	1911	11h, 15' I. Esame di sangue.	t. ^a m.	t. ^a s.
			Globuli bianchi 5925.	56°1	36°6
			11h, 30' 1. ^a iniez. cmc 10 di siero di cavallo a destra.		
			18h, 15' II. Esame. Globuli bianchi 6100 la parte è dolente e un poco gonfia.		
30	»	»	11h, 35' III. Esame. Globuli bianchi 6250 Lieve gonfiore	36°	36°6
31	»	»	16h, 40' IV. Esame. Globuli bianchi 5625 Scomparso il gonfiore	36°2	37°
1	Agosto	»	16h, 10' V. Esame. Globuli bianchi 3900 .	36°	36°7
2	»	»	10h 2. ^a iniez. cmc 10 id.		
			a sinistra	36°	36°6
3	»	»	16h, 50 VI. Esame. Globuli bianchi 5070 Nessuna reazione	36°	36°1
4	»	»	16h VII. Esame. Globuli bianchi 6200 Nessuna reazione	36°	33°4
5	»	»	13h, 10' VIII. Esame. Globuli bianchi 6100 Nessuna reazione	36°1	36°4

4. Gonfalonieri G. Virgilio, demente precoce.

2	Settembre	1911	10h, 20' I. Esame. Globuli bianchi 8120 10h, 40' 1. ^a iniez. cmc 10 di siero di capra II. nella natica destra		
3	»	»	10h, 10' II. Esame. Globuli bianchi 8900	t. ^a m.	t. ^a s.
			Lievissimo gonfiore	36°3	36°7
4	»	»	11h III. Esame. Globuli bianchi 8950 Lievissimo gonfiore	36°3	36°6
5	»	»	10h, 40' IV. Esame. Globuli bianchi 7930 Nulla alla parte	36°2	36°6
6	»	»	9h, 30' V. Esame. Globuli bianchi 8100 Nulla alla parte	36°5	36°5

7	Settembre 1911	9h, 30'	2. ^a iniez. cmc 10 di siero di capra II.	t. ^a m.	t. ^a s.
			a sinistra	36°2	36°5
8	»	» 10h, 10'	VI. Esame. Globuli bianchi 9050		
			Lieve gonfiore dolentezza a sinistra	36°2	36°6
9	»	» 9h	VII. Esame. Globuli bianchi 8400		
			È scomparso il gonfiore	36°3	36°9
10	»	» 11h, 40'	VIII. Esame. Globuli bianchi 8120		
			Nulla alla parte	36°2	36°7

B — Epilettici.

1. *Barchi Adolfo.*

1	Giugno	1911	1 accesso		
2	»	»	»		
15	»	»	»		
3	Luglio	»	»		
14	»	»	»		
16	»	»	»		
25	»	»	»		
28	»	»	»		
29	»	»	11h, 10' I. Esame di sangue	t. ^a m.	t. ^a s.
			Globuli bianchi 5150.	36°3	37°
			11h, 30' 1. ^a iniez. cmc 10 di siero di cavallo		
			a destra.		
			17h 20' II. Esame. Globuli bianchi 10450		
			Discreto gonfiore e dolore.		
30	»	»	10h, 50' III. Esame. Globuli bianchi 9530		
			Gonfiore alla parte e dolentezza	36°7	36°8
31	»	»	16h, 5' IV. Esame. Globuli bianchi 6450		
			Persiste il gonfiore	36°9	37°5
1	Agosto	»	1 vertigine al mattino 16h, 50'		
			V. Esame. Globuli bianchi 5155		
			Il gonfiore diminuisce	36°7	36°5
2	»	»	10h 2. ^a iniez. cmc 10 id.		
			a sinistra	36°2	36°3
3	»	»	15h, 30' VI. Esame. Globuli bianchi 7900		
			Lieve gonfiore a sinistra	36°5	36°7
4	»	»	11h, 10' VII. Esame. Globuli bianchi 8950		
			Gonfiore a sinistra	37°4	38°
5	»	»	10h VIII. Esame. Globuli bianchi 6400		
			Gonfiore a sinistra	37°1	37°1
6	»	»		36°3	36°8
7	»	»	10h, 5 3. ^a iniez. cmc 10 id.		
			a destra	36°2	36°9
8	»	»	reazione evidentissima a sinistra.		
			la parte è dolente, rossa, gonfia	37°2	37°4
9	»	»	reazione viva	37°1	37°8

10 Agosto	1911	il gonfiore è minore . . .	t. ^a m. 36°.4	t. ^a s. 36°.8
11 »	»	» » » scomparso . . .	36°.2	36°.7
16 »	»	1 accesso		
19 »	»	» »		
30 »	»	2 accessi		
9 Settembre	»	1 accesso		
17 »	»	» »		

2. Menozzi Nicola.

4 Giugno	1911	2 accessi		
12 »	»	1 accesso		
14 »	»	» »		
3 Luglio	»	» »		
28 »	»	» »	t. ^a m. 36°.4	t. ^a s. 37°.1
29 »	»	11h, 10' I. Esame. Globuli bianchi 3575		
		11h, 25 1. ^a iniez. cmc 10 di siero di capra II.		
		nella natica destra.		
		17h, 40' II. Esame. Globuli bianchi 8500		
		Lieve gonfiore alla parte.		
		11h, 15' III. Esame. Globuli bianchi 6550		
		Il gonfiore è aumentato. Dolore . .	36°.6	37°.2
31 »	»	16h, 30' IV. Esame. Globuli bianchi 6075		
		Il gonfiore diminuisce	36°.6	36°.8
1 Agosto	»	16h V. Esame. Globuli bianchi 5620		
		Lieve gonfiore	36°.5	37°
2 »	»	1 accesso 10h 2. ^a iniez. cmc 10 id.		
		a sinistra dopo l' iniezione.		
3 »	»	16h, 40' VI. Esame. Globuli bianchi 8060		
		Gonfiore accentuato e rossore a sinistra	37°.5	36°.7
4 »	»	16h, 25' VII. Esame. Globuli bianchi 8730		
		Forte gonfiore e infiammazione locale		
		a sinistra	37°.4	38°.1
5 »	»	il gonfiore è un po' diminuito . .	37°.2	37°
6 »	»	» » »	36°.9	37°
7 »	»	3. ^a iniez. cmc 10 id.		
		a destra.		
8 »	»	fortissima reazione locale	36°.9	37°
9 »	»	continua il gonfiore.		
10 »	»	» »	36°.5	36°.6
11 »	»	il gonfiore diminuisce	36°.9	36°.8
12 »	»	la parte ritorna normale	36°.3	36°.6
14 »	»	1 accesso		
15 »	»	» »		
28 »	»	4. ^a iniez. cmc 10 id.		
» Settembre	»	5. ^a » » » di capra III.		
2 Ottobre	»	1 accesso		

25	Luglio	1911	
28	»	»	
29	»	»	4. ^a iniez. cmc 10 di siero di capra III. a destra.
30	»	»	poca reazione locale
31	»	»	» » »
1	Agosto	»	viva reazione, gonfiore e rossore
2	»	»	5. ^a iniez. cmc 10 id. a sinistra.
3	»	»	gonfiore a destra diminuito a sinistra molto accentuato.
4	»	»	vivissima reazione a sinistra.
5	»	»	» » »
7	»	»	6. ^a iniez. cmc 10 id. a destra.
8	»	»	reazione fortissima a destra.
9	»	»	» » »
16	»	»	la parte ritorna normale.
28	»	»	7. ^a iniez. cmc 10 id. a sinistra.
1	Settembre	»	
2	»	»	
12	»	»	
14	»	»	

4. *Bigi Guglielmo*. Ha in media 3-4 vertigini al giorno; più rari gli accessi, 3-4 al mese. Da tre anni mantiene questo tipo.

Nel mese di Marzo 1911 310 vertigini, 10 accessi
 » » » Aprile » 154 » 3 »
 » » » Maggio » 254 » 1 »

1	Giugno	1911	2 vertigini		
2	»	»	1	»	1. ^a iniez. cmc 9 di siero di capra I.
					a destra
					lieve reazione locale
3	»	»	»	»	» » »
4	»	»	»	»	» » »
5	»	»	»	»	» » »
6	»	»	»	»	ritorna normale
7	»	»	»	»	2. ^a iniez. cmc 10 id. a sinistra
8	»	»	»	»	reazione evidente a sinistra
9	»	»	»	»	gonfiore e rossore
10	»	»	»	»	» » »
11	»	»	»	»	» » »
12	»	»	»	»	» » »
13	»	»	»	»	» » »
14	»	»	»	»	il gonfiore diminuisce
15	»	»	»	»	» » »

			t. ^a m.	t. ^a s.
16	Giugno	1911	il gonfiore diminuisce . . .	36° 1 36° 5
17	»	»	» » » . . .	36° 5 36° 5
18-25	»	»	la parte ritorna normale gradatamente . . .	35° 8 36° 2
17	Luglio	»	1 vertigine	
18	»	»	» »	
31	»	»	» »	
1	Agosto	»	3. ^a iniez. cmc 10 di siero di capra II. a destra	36° 6
2	Agosto	»	nessuna reazione . . .	36° 5 37°
3	»	»	lieve gonfiore . . .	36° 36° 7
4	»	»	1 accesso e 1 vertigine » » . . .	36° 5 36° 7
5	»	»	2 vertigini è scomparso il gonfiore	36° 5 37°
6	»	»	» » » »	36° 1 36° 4
7	»	»	2 vertigini 4. ^a iniez. cmc 10 id. a sinistra	36° 37°
8	»	»	reazione evidente a sinistra	37° 2 38° 1
9	»	»	reazione forte . . .	37° 1 37° 6
10	»	»	» » . . .	37° 7 37° 1
11	»	»	il gonfiore diminuisce . . .	36° 1 36° 6
12	»	»	» » . . .	36° 9 37° 2
13	»	»	» » . . .	36° 9 37° 5
14	»	»	1 accesso e 1 vertigine la parte torna normale	36° 1 37° 4
15	»	»	» » » »	36° 1 36° 5
16	»	»	» vertigine	36° 2 36° 5
22	»	»	2 vertigini	
23	»	»	» »	
25	»	»	3 »	
27	»	»	» »	
28	»	»	2 »	
29	»	»	1 accesso e 1 vertigine	
30	»	»	» vertigine	
31	»	»	2 vertigini	
Settembre: Ripiglia il tipo di prima: 101 vertigini e 58 accessi (stato di male 18-21 Settembre).				
Ottobre: 93 vertigini, 3 accessi				
Novembre: 78 » 1 accesso				
Dicembre: 331 » » »				
Gennaio 12: 380 » 2 accessi				
continua sino al presente lo stesso tipo di malattia.				

5. Vandelli Gennaro.

1	Maggio	1911	1 accesso
2	»	»	» »
4	»	»	2 accessi
7	»	»	1 accesso

8 Maggio	1911	1 accesso			
26 »	»	2 accessi			
30 »	»	» »			
1 Giugno	»	1 accesso			
2 »	»	1. ^a iniez. cmc 3 di siero di capra I.	t. ^a m.	t. ^a s.	
		a destra	—	36° 1	
3 »	»	lievissima reazione . . .	35° 3	36°	
4 »	»	» » . . .	36° 5	36° 5	
5 »	»	» » . . .	36° 3	36° 9	
6 »	»	reazione scomparsa . . .	36° 2	36° 7	
7 »	»	2. ^a iniez. cmc 6 id.			
		a sinistra	36° 3	36° 4	
8 Giugno	»	lieve gonfiore a sinistra . .	36°	36° 8	
9 »	»	» » » » . . .	36° 6	37° 1	
10 »	»	» » » » . . .	36°	36° 7	
11 »	»	il gonfiore è aumentato . .	36°	36° 5	
12 »	»	» » » » . . .	36° 1	36° 7	
13 »	»	» » » » . . .	36° 6	36° 8	
14 »	»	1 accesso il gonfiore diminuisce . .	36°	36° 5	
15 »	»	» » » » . . .	36° 7	36° 7	
16 »	»	» » 3. ^a iniez. cmc 5 id.			
		a destra	35° 8	36° 2	
17 »	»	2 accessi gonfiore accentuato a destra .	37° 1	36° 9	
18 »	»	1 accesso » » » . . .	36°	36° 7	
19 »	»				
20 »	»	la reazione è diminuita . . .	35° 9	36° 4	
26 »	»	» » reazione nulla	36°	36° 6	
7 Luglio	»	» »			
8 »	»	» »			
9 »	»	» »			

6. Cavani Ettore.

7 Giugno	1911	1 accesso			
8 »	»	» »			
9 »	»	» »			
15 »	»	» »			
16 »	»	» »			
24 »	»	» »			
26 »	»	» »			
8 Luglio	»	» »			
25 »	»	» vertigine			
29 »	»	» accesso			
1 Agosto	»	1. ^a iniez. cmc 10 di siero di capra II.	t. ^a m.	t. ^a s.	
		a destra	—	36° 8	
2 »	»	reazione incipiente . . .	36° 7	36° 6	
3 »	»	lievissimo gonfiore . . .	36° 2	36° 7	
4 »	»	» » . . .	36° 6	36° 8	

			t. ^a m.	t. ^a s.
5 Agosto	1911	lievissimo gonfiore	36°5	37°
6 »	»	il gonfiore è scomparso	36°3	36°2
7 »	»	2. ^a iniez. cmc 10 di siero di capra II.		
		a sinistra	36°5	36°4
8 »	»	lieve gonfiore a sinistra.	37°1	37°1
9 »	»	il gonfiore si accentua	37°1	37°2
10 »	»	il gonfiore diminuisce	36°6	38°3
11 »	»	» »	36°4	36°5
12 »	»	» »	36°6	36°5
13 »	»	la parte è divenuta normale	36°2	36°3
18 »	»	1 accesso		
29 »	»	2 accessi		
1 Settembre	»	1 accesso		

7. *Barbati Egidio*. Ha frequentatissimi accessi e vertigini.

1 Giugno	1911	1 accesso		
2 »	»	3 accessi		
4 »	»	2 »		
8 »	»	1 accesso		
12 »	»	» »		
13 »	»	4 accessi		
14 »	»	1 accesso		
19 »	»	» vertigine		
20 »	»	2 vertigini		
21 »	»	3 »		
22 »	»	1 vertigine		
25 »	»	» accesso		
28 »	»	» vertigine		
30 »	»	3 vertigini		
7 Luglio	»	1 vertigine		
8 »	»	» »		
9 »	»	» accesso		
13 »	»	3 accessi		
10 »	»	1 accesso		
17 »	»	2 vertigini		
20 »	»	1 vertigine		
21 »	»	» accesso		
22 »	»	» »		
23 »	»	» »		
29 »	»	» »		
30 »	»	2 accessi		
31 »	»	1 vertigine		
1 Agosto	»	» »	1. ^a iniez. cmc 10 di siero di capra II.	
		a destra	—	36°6
2 »	»	nessuna reazione.	36°5	37°
3 »	»	lieve gonfiore	36°	36°7

				t. ^a m.	t. ^a s.
4 Agosto	1911	1 accesso	lieve gonfiore	36°5	36°7
5 »	»	» »	scomparsa ogni reazione . .	36°6	37°1
6 »	»	» »	—	36°1	36°4
7 »	»		2. ^a iniez. cmc 10 di siero di capra II.		
			a sinistra	36°	37°
8 »	»		lieve reazione a sinistra . .	37°2	38°1
9 »	»		» » »	37°1	37°6
10 »	»		il gonfiore è aumentato . . .	37°7	37°1
11 »	»		il gonfiore va diminuendo. .	36°1	36°6
12 »	»	» vertigine	» »	36°9	37°2
13 »	»	» accesso	il gonfiore è scomparso. . .	36°9	37°5
14 »	»	2 accessi		36°9	37°4
15 »	»	1 accesso		36°3	36°7
16 »	»			36°2	36°5
17 »	»	» »			
19 »	»	» »	e 1 vertigine		
21 »	»	2 accessi			
22 »	»	» vertigini			
26 »	»	1 accesso			
27 »	»	» vertigine			
28 »	»	» accesso			
29 »	»	» »			
30 »	»	» vertigine			

Settembre etc. continua nello stesso tipo.

8. *Taraborelli Enrico*. Ha accessi non frequenti.

28 Maggio	1911	1 accesso e 1 vertigine			
29 Giugno	»	» »			
4 Luglio	»	» »			
30 »	»	» »			
31 »	»	» »		t. ^a m.	t. ^a s.
1 Agosto	»	» »	1. ^a iniez. cmc 10 di siero di capra II.		
			a destra	36°3	37°
2 »	»		lieve reazione locale	36°1	36°9
3 »	»	» »	gonfiore discreto	36°	37°1
4 »	»		» »	36°5	37°2
5 »	»		il gonfiore è diminuito . . .	36°9	36°7
6 »	»		il gonfiore è scomparso. . .	36°4	36°7
7 »	»		2. ^a iniez. cmc 10 id.		
			a sinistra	36°7	37°2
8 »	»		viva reazione a sinistra. . .	36°8	36°9
9 »	»		» » »	36°8	37°1
10 »	»		viva reazione a sinistra. . .	36°4	37°
11 »	»		lieve gonfiore	36°	37°
12 »	»		» »	36°4	37°
13 »	»		» »	36°8	37°

				t. ^a m.	t. ^a s.
14	Settembre	1911	il gonfiore è scomparso.	36°	36° 4
15	»	»	»	36° 1	36° 5
29	»	»	1 accesso		
30	»	»	»		
15	»	»	»		
25	»	»	»		

9. *Pavesi Sigismondo*. Ha frequentatissimi accessi.

17	Maggio	1911	1 accesso		
18	»	»	»		
19	»	»	2 accessi		
20	»	»	1 vertigine		
21	»	»	1 accesso		
23	»	»	» » e 1 vertigine		
24	»	»	2 accessi		
25	»	»	1 accesso e 1 vertigine		
26	Maggio	1911	1 accesso		
27	»	»	» » e 2 vertigini		
30	»	»	2 accessi » 3 »		
31	»	»	» » » 4 »		
2	Giugno	»	1. ^a iniez. cmc 10 di siero di capra III.	t. ^a m.	t. ^a s.
			a destra	—	36° 2
3	»	»	1 accesso nessuna reazione locale	36° 4	36° 4
4	»	»	» » e 3 vertigini lievissimo gonfiore .	36° 4	36° 6
5	»	»	» vertigine » » .	36° 4	36° 8
6	»	»	» » il gonfiore è diminuito	36° 6	36° 7
7	»	»	» accesso 2. ^a iniez. cmc 10 id.		
			a sinistra il gonfiore è scomparso a destra	36° 4	36° 7
8	»	»	lieve gonfiore a sinistra	36° 2	37°
9	»	»	» » » »	36° 4	37°
10	»	»	2 vertigini il gonfiore aumenta .	36° 3	36° 8
11	»	»	» » » » .	36° 4	36° 6
12	»	»	discreto gonfiore .	36° 4	36° 5
13	»	»	» » .	36° 8	36° 7
14	»	»	gonfiore accentuato .	36° 2	36° 4
15	»	»	1 accesso e 3 vertigini » » .	36° 1	36° 4
16	»	»	2 vertigini il gonfiore diminuisce	36° 2	36° 6
17	»	»	1 vertigine » » »	36° 8	36° 8
18	»	»	» accesso e 1 vertigine il gonfiore è scomparso	36° 4	36° 8
19	»	»	2 accessi » » » »	36° 2	36° 7
20	»	»	1 accesso e 3 vertigini	36° 2	36° 4
23	»	»	3 vertigini		
25	»	»	2 »		
26	»	»	1 accesso		
27	»	»	» » e 1 vertigine		
28	»	»	» vertigine		

29 Giugno 1911 2 vertigini
 30 » » 1 vertigine
 1 Luglio » 3 accesso
 (continua lo stesso tipo).

10. *Beltrami Ernesto*. Ha frequenti accessi.

25	Giugno	1911	1 accesso			
26	»	»	2 accessi			
27	»	»	» »			
28	»	»	» »			
14	Luglio	»	1 accesso			
20	»	»	» »			
27	»	»	» »			
28	»	»		1. ^a iniez. cmc 10 di siero di cavallo	t. ^a m.	t. ^a s.
				a destra	—	36° 6
29	»	»		nessuna reazione	36° 2	36° 6
30	»	»		lieve gonfiore	36° 3	36° 7
31	Luglio	1911		lieve gonfiore	36° 3	36° 6
1	Agosto	»		il gonfiore è scomparso.	36° 2	36° 5
2	»	»		2. ^a iniez. cmc 10 id.		
				a sinistra	36° 1	36° 8
3	»	»	1 accesso	lieve gonfiore a sinistra	36° 4	37°
4	»	»		» » » »	37°	36° 9
5	»	»		lieve gonfiore	36° 8	37°
6	»	»		» »	36° 4	36° 8
7	»	»		3. ^a iniez. cmc 5 id.		
				a destra	36° 5	36° 6
8	»	»	1 accesso	lieve reazione a destra.	36° 4	36° 8
9	»	»	2 accessi	scomparsa ogni reazione	36° 2	36° 4
10	»	»	3 »	» » »	36° 2	36° 5
11	»	»	» »		36° 1	36° 6
12	»	»	1 accesso			
17	»	»	» »			
20	»	»	» »			
21	»	»	» »			
22	»	»	» »			

11. *Ficcarelli Angelo*. Ha in media 1 accesso ogni settimana.

17	Agosto	1911	1 accesso
22	»	»	» »
27	»	»	» »
31	»	»	» »
4	Settembre	»	» »
10	»	»	2 accessi
15	»	»	1 accesso
19	»	»	1 vertigine

20	Settembre	1911	2 accessi			
21	»	»	1 accesso		t. ^a m.	t. ^a s.
30	»	»	1. ^a iniez. cmc 10 di siero di capra III.	.	—	36° 5
1	Ottobre	»	lieve rossore . . .	.	36° 1	36° 9
2	»	»	» gonfiore. . .	.	36° 2	36° 5
3	»	»	» » . . .	.	36° 4	36° 6
4	»	»	2 vertigini . . .	.	36° 5	37° 2
5	»	»	» » . . .	.	36°	37° 1
6	»	»	» » . . .	.	36° 6	37° 1
7	»	»	il gonfiore diminuisce .	.	36° 6	36° 4
8	»	»	» » è scomparso	.	36° 5	36° 8
9	»	»	» » » »	.	36° 1	37°
10	»	»	1 accesso	.	36° 6	37°
11	»	»	» »	.	36° 6	37°
12	»	»	» vertigine	.	36° 6	36° 9
19	»	»	» accesso	.		
20	»	»	» » 2. ^a iniez. cmc 10 id.	.		
			a sinistra.	.		
21	»	»	» » lieve gonfiore a sinistra	.	36° 3	36° 9
22	»	»	» » » »	.	36° 4	36° 9
23	Ottobre	»	il gonfiore è aumentato	.	36° 8	37° 1
24	»	»	» » » »	.	36° 8	37° 7
25	»	»	» » diminuisce .	.	36° 6	36° 6
26	»	»	» » è scomparso.	.	36° 2	36° 6
9	Novembre	»	1 accesso 3. ^a iniez. cmc 10 id.	.		
			a destra	.	—	37°
10	»	»	leggera reazione . . .	.	36°	36° 5
11	»	»	» » . . .	.	36° 2	36° 4
12	»	»	» » . . .	.	36°	36° 2
13	»	»	la reazione è scomparsa	.	36°	36° 2
20	»	»	4. ^a iniez. cmc 10 id.	.		
			a sinistra	.	—	36° 5
21	»	»	1 vertigine nessuna reazione . .	.	35° 8	36° 4
22	»	»	» » . . .	.	35° 8	36° 2
23	»	»	» » . . .	.	36°	36° 7
24	»	»	» » . . .	.	36° 4	36° 3
29	»	»	1 accesso	.		
30	»	»	» »	.		
2	Dicembre	»	» vertigine	.		
3	»	»	2 accessi	.		
9	»	»	» »	.		

Il trattamento di alcuni nostri epilettici con un siero nucleolitico, come appare dai prospetti di sopra, non ha dato alcun notevole risultato rispetto al decorso della malattia; in un caso solo, nel Bigi Guglielmo (4), si è visto, sino dalla prima iniezione, modificarsi di colpo il grave decorso della malattia,

e scomparire del tutto le vertigini che, da circa tre anni, lo colpivano in numero di 8-10 al giorno in media; a poco a poco però, dopo una quindicina di giorni, le vertigini sono ricomparse; fatta una 3.^a e una 4.^a iniezione hanno taciuto di nuovo, per riprendere una settimana dopo quest'ultima, e assumere gradatamente l'andamento grave che la malattia aveva prima del trattamento. In qualche altro raro caso è parso di notare un attenuamento dei sintomi accessuali durante il periodo sperimentale, ma non si può dedurre con sicurezza: il caso del Bigi rimane isolato, e su di esso solo non ci sentiamo tirare nessuna conclusione. Resta invece, dal complesso delle esperienze, l'impressione che la iniezione di un siero nucleolitico non riesce a modificare fundamentalmente la malattia, ma possa tutt' al più, forse pei fenomeni reattivi che suscita, alterarne per breve momento il decorso.

I fenomeni reattivi alle iniezioni di siero nucleolitico sono veramente notevoli, e, sino a un certo segno, si possono ritenere specifici degli epilettici sperimentati; in 4 individui non epilettici, in due dementi precoci, in un pazzo morale e in un frenastenico, non si è mai notato in seguito alla iniezione dello siero (sia della prima, che della seconda, o della terza iniezione) alcuna elevazione febbrile; la parte iniettata in generale non ha reagito visibilmente, o ha presentato solo un lieve gonfiore accompagnato qualche volta da lieve arrossamento della durata di 24 ore al massimo; anche l'esame del sangue, nei due casi (dementi precoci) in cui venne praticato non mostrò notevoli differenze — circa alla leucocitosi — tra i saggi fatti prima e dopo le iniezioni. In tutti gli epilettici sperimentati invece, ad ogni iniezione di siero è seguito una marcata reazione locale e generale, vale a dire gonfiore, arrossamento, aumento di temperatura, dolore della parte iniettata, lieve elevazione termica (in rari casi, dopo la 2.^a e 3.^a iniezione ha raggiunto i 38°). Nei casi in cui venne eseguito il conteggio dei globuli bianchi, si è sempre trovata leucocitosi, più o meno marcata, dopo la iniezione.

Sembra adunque che gli epilettici reagiscano alle iniezioni di siero nucleolitico con una notevole intensità, quale non potei constatare nei non epilettici: la leucocitosi nel sangue, la infiammazione della parte iniettata, la elevazione termica del corpo, sarebbero i sintomi che in essi si riscontrano dopo l'iniezione.

La interpretazione di questo fenomeno è difficile a darsi; forse essa è legata alle alterazioni che Krümbmiller, Rohde e recentemente Schulz e Nieuwenhuize hanno trovato nella leucopoiesi del sangue durante e dopo l'accesso epilettico. Pare assodato, -- e io stesso in alcuni dei miei casi, il Gorrieri in questo laboratorio in molti casi diligentemente seguiti (Vedi il lavoro apposito) abbiamo potuto confermare, — che durante l'accesso epilettico, e nelle ore che immediatamente lo seguono, si trovano in circolo quantità di globuli bianchi superiori a quelle dei periodi di stati della malattia; il Rohde anzi ha voluto interpretare l'aumento post-accessuale dell'acido urico e dell'acido fosforico nelle urine come conseguenza della accentuata leucocitosi e della successiva dissoluzione di globuli bianchi che si riscontra in questo momento nel circolo dell'epilettico. La ragione di questa leucocitosi è del tutto oscura, nè è dato per ora di poterla interpretare quale una manifestazione reattiva del sistema leucopoietico, o quale una alterazione diretta del sistema stesso: forse l'uno e l'altro fenomeno potrebbe avvenire e in quest'ultimo caso la reattività esagerata che manifesta il sistema leucopoietico alla introduzione nei tessuti di uno siero nucleolitico potrebbe essere indice di uno stato anormale di quel sistema. Se si volesse interpretare la reazione leucocitaria dell'epilettico di fronte al siero nucleolitico come un fenomeno di anafilassia, bisognerebbe ammettere che anche la leucocitosi dei periodi accessuali dipendesse da uno stimolo biochimico analogo. Ma troppo pochi elementi abbiamo ora sotto osservazione per potere appagarci anche di una timida ipotesi; il fenomeno che noi abbiamo constatato negli epilettici è certo interessante e meritevole di essere studiato sotto vari punti di vista sperimentali. Noi per ora ci limitiamo a metterlo in evidenza.

IV. La aminuria, la creatinuria, la intossicazione acida.

Pei legami fisiopatologici che le collegano, e per le ragioni che verrò via via esponendo, unisco insieme nel presente capitolo le alterazioni riscontrate nei nostri 4 epilettici nel ricambio della ammoniaca, degli amino-acidi, della creatinina, dell'acido fosforico, degli acidi estraibili in etere nelle urine.

Queste ricerche non furono condotte in tutti 4 i nostri casi, per la complessità del lavoro richiesto; venne invece determinata la creatinina nel 2.° e 4.° caso, gli acidi estraibili in etere e l'acido fosforico nel 2.°, 3.° e 4.° caso, la ammoniaca e gli amino-acidi solo nel 4.° caso.

Essendo tutti i dati raccolti nelle Tabelle II, III, IV, e nelle Tavole I e II, rimando il lettore alla analisi di esse, riserbandomi qui di riassumere i risultati sommari.

La creatinina (caso 2.° e 4.°) è stata trovata nelle urine nei limiti fisiologici, valutati, a dieta mista, a 0.80-1.20 g (Neubauer, Munk, C. Voit). Nei nostri due casi troviamo, nei giorni immuni da accessi o vertigini, valori analoghi. Costantemente invece abbiamo constatato aumento della creatinina nei periodi accessuali. Da una media di 1.10-1.20 nel caso 2.° sale a 1.40, 1.60, 1.78; nel 4.° da 0.60-0.80 a 0.90-1.20. Si può anche rilevare, dalle tabelle e dalle tavole, che a volte l'aumento della creatinina precede, e si continua anche nei giorni precedente e seguente il giorno o il periodo accessuale.

L'acido fosforico (P_2O_5) è eliminato in quantità, rispettivamente alla dieta data, normali (casi 2.°, 3.°, 4.°); costantemente, nelle 24 ore comprendenti l'accesso, appare in quantità maggiori nell'urina: da 2-2.80 g sale a 3-3.80.

Non ho potuto constatare se questo aumento preesista al periodo dell'accesso.

Più accentuate ancora sono le differenze nella eliminazione degli acidi organici solubili in etere a seconda del periodo intervallare o accessuale della malattia. Nei tre casi ove vennero ricercati (2.°, 3.°, 4.°) si è sempre notato un fortissimo aumento dopo l'accesso, senza peraltro poter stabilire con sicurezza se tale aumento incominciasse anche prima dell'accesso.

Titolati con $NaOH \frac{n}{2}$, mentre nel periodo di calma si trovavano valori da 2 a 10-15 cmc, nel periodo accessuale si sono elevati a 30, 40, 50 cmc.

Nella miscela degli estratti eterei di vari giorni del caso 3.° venne ricercato qualitativamente l'acido lattico, e si poté isolarne il sale di zinco allo stato di relativa purezza, sufficiente per poter essere identificato. La miscela lavorata conteneva anche gli estratti dei giorni immuni da accesso, quindi non si può da questa ricerca dedurre se l'acido lattico sia stato eliminato per tutto il periodo in esame o soltanto durante gli

accessi; essa però conferma indirettamente le ricerche precedenti del Rohde, che trovò l'acido lattico fra gli estratti eteri delle urine emesse in periodo accessuale, avendo noi tutte le ragioni di ritenere che almeno la maggior parte dell'acido lattico trovata si riferisca alle orine emesse nei giorni in cui si è trovato un tasso elevatissimo di acidi estratti dall'etere.

Anche la ammoniaca e gli amino-acidi (ricercati solo nel caso 4.^o) eliminati, nei periodi intervallari, nei limiti fisiologici, subiscono un rilevante aumento nel periodo accessuale; specialmente la ammoniaca, la cui dose giornaliera nei giorni di sosta ha oscillato attorno a 0.15 g, è salita nei periodi accessuali sino a 0.50, e rispettivamente sale in questo periodo la percentuale dell'azoto dell'ammoniaca sull'azoto totale delle orine. Il variare parallelo dell'ammoniaca e degli amino-acidi nei vari stadi della malattia è reso abbastanza evidente dai valori del rapporto $\frac{N-NH_3}{N\text{-amino-acidi}}$, che si mantiene relativamente costante, pure andando soggetto a sbalzi che risultano poi compensati dal rapporto immediatamente successivo: il che vorrebbe dimostrare che la eliminazione delle due sostanze non si compie sempre parallela, ma segue a grandi linee lo stesso decorso.

Risulta adunque dal complesso di queste ricerche che tanto l'acido fosforico e gli acidi estraibili in etere da un lato, che l'ammoniaca, gli amino-acidi, la creatinina dall'altro, aumentano nelle orine nei giorni comprendenti l'accesso; e ciò tanto assolutamente che relativamente — non è calcolato per tutti nelle tavole, ma risulta dai valori riportati — alla quantità di azoto delle orine.

Con tutta probabilità questi vari fenomeni sono uniti da un nesso di causalità comune. L'aumento della ammoniaca e degli acidi organici (acido lattico etc.) solubili in etere, sono, come è noto nella patologia del ricambio, la espressione comune di una e ben provata intossicazione acida cui soggiace l'organismo. L'aumento concomitante dell'acido fosforico può essere riferito a questa intossicazione, dando ragione anch'esso dell'aumento dell'ammoniaca; e d'altro lato può essere messo in relazione coll'aumento, già notato sopra, dei corpi purinici (acido urico e basi) essendo esso parte essenziale della molecola nucleoproteica da cui questi corpi pure derivano.

L'esagerata eliminazione degli amino-acidi e della creatinina infine, trovano fra loro corrispondenza nel fatto che tutti

questi corpi amidati hanno fra loro stretta parentela molecolare (Knoop, tra l'altro, ammette esplicitamente la derivazione della creatinina dagli amino-acidi, ad es. dalla arginina ³⁰) e sono giustamente considerati come derivati della scomposizione delle albumine del corpo.

Il loro aumento, nei periodi accessuali, potrebbe quindi ritenersi come un indice di una aumentata proteolisi delle cellule dell'organismo. Ma questa interpretazione del fenomeno dovrebbe essere convalidata dall'altra dell'aumento proporzionale dell'azoto totale negli stessi periodi, il che, invero, non venne constatato nelle nostre ricerche nella misura che avrebbe dovuto corrispondere.

Calcolando le percentuali di azoto degli amino-acidi e della creatinina sull'azoto totale troviamo, — nel caso 4.^o ad es. dove vennero ricercate insieme queste sostanze — che esse non si corrispondono nelle varie fasi della malattia, ma nei periodi accessuali sono assai più alte; l'azoto totale delle orine è, sì, di poco aumentato rispetto ai periodi di calma, ma ben più dovrebbe aumentare se avessero luogo nell'organismo fatti di autolisi tali — come avviene in certi avvelenamenti — da giustificare un aumento relativo di amino-acidi e di creatinina. È quindi più ovvio interpretare quest'ultimo fatto come dipendente da una minorata attività dell'organismo nello scomporre in quei dati momenti questi suoi prodotti del ricambio interno. Si potrebbe qui obiettare che la creatinina possa essere cresciuta nel circolo e nelle orine in seguito alla esagerata contrazione muscolare dell'accesso. Ma contro questa ipotesi militano parecchi fatti. Anzitutto che a volte constatiamo un aumento della creatinina anche nell'urina del giorno che precede l'accesso; ed anche Kauffmann ha ottenuto lo stesso reperto. In secondo luogo noi troviamo aumento della creatinina anche nei giorni in cui il paziente è andato soggetto a vertigine, non accompagnata da alcuna contrazione muscolare; nel caso 4.^o, invero, gli accessi stessi si sono sempre presentati con fenomeni di lievissima contrazione muscolare, mentre l'aumento di creatinina nel periodo del male fu sempre considerevole.

In terzo luogo è dubbio se lo stato tonico-clonico di così breve durata quale si ha nell'accesso epilettico comune sia di per se sufficiente a provocare creatinuria. Le più recenti ricerche (Oddi e Tarulli ³¹ von Hoogenhuyze e Verploegh ³²,

Scaffidi ³³) sarebbero concordi nel dimostrare che la creatinina non ammenta col lavoro muscolare, ma che occorre una esagerata fatica, e specialmente una fatica molto prolungata per ottenere dei lievi aumenti.

Lo Scaffidi trovò aumento, e di solo 20 centigrammi, sulla quantità giornaliera media (0.90 g) soltanto dopo due giorni di marcia forzata in alta montagna, non mi pare quindi che la fatica muscolare che si svolge durante l'accesso possa di per se essere sufficiente a spiegare l'aumento si spesso considerevole di questa sostanza nella urina. Credo invece sia più opportuno interpretare il fenomeno come effetto di una diminuita scomposizione della creatinina nell'organismo. Pare infatti dimostrato, pegli studi di Gottlieb e di Strangassinger ³⁴ che la creatina e la creatinina subiscano negli organi processi fermentativi per cui vengono gradatamente dissociate in elementi di minore complessità molecolare. I fermenti specifici all'uopo — creatasi e creatinasi — si troverebbero sparsi in molti organi, specialmente nel fegato; e sarebbero attenuati o distrutti, come molti altri fermenti, dai veleni protoplasmatici (antisettici, cianuro di potassio).

Nell'epilettico, nel periodo accessuale, compresi anche lo stadio preparatorio all'accesso, i fermenti che provvedono al ricambio creatininico potrebbero — come la nucleasi — essere attenuati, onde una maggiore eliminazione della creatinina per le urine *.

Accetto questa come la ipotesi più probabile del fenomeno, perchè meglio si accorda, fra l'altro, col fenomeno concomitante dell'aumento degli amino-acidi nella stessa fase della malattia; aumento che, dalle mie limitate ricerche, non risulta chiaro se possa incominciare anche nel periodo prodromico degli accessi, ma che risulta invero tanto pre- che postaccessuale dalle estese ricerche recenti di Kempner ³⁵.

Ora, un aumento di amino-acidi nelle urine, quando non si abbiano, come nel nostro caso, ragioni per ammettere una forte distruzione di proteine del corpo, non può essere interpretato che come un indice di una diminuita sintesi fermentativa del-

* A maggior prova che la creatina e la creatinina subiscono una azione fermentativa nell'organismo, e vengono anche, in determinate condizioni (digiuno) utilizzate come nutrimento dei tessuti, stanno le recenti ricerche di Towles e Voegtlin (creatine and creatinine metabolism in dogs during feeding and inanition, etc. *Journ. of Biol. chem.* X. 479, 1912).

l'urea, o di una diminuita disamidazione degli amino-acidi medesimi da parte dell'organismo.

È difficile poter asserire quale dei due fattori possa prevalere nel determinare la nostra aminuria. Vi hanno invero ricerche, tra cui quelle di von Vires ³⁶ Teeter ³⁷ Roncoroni ³⁸ e specialmente di Kauffmann, che ci attestano una diminuzione, e spesso rilevante (Kauffmann), dell'azoto ureico nei periodi preaccessuali, ed è d'altra parte logico che, aumentando nella fase accessuale la percentuale dell'azoto della ammonica, della creatinina, degli amino-acidi, dei corpi purinici, come concordi ricerche nostre e di altri autori hanno stabilito, debba un poco diminuire la percentuale dell'azoto ureico: tanto più che abbiamo ragione di ritenere che la frazione di N- residuo — calcolato del 2-5 % di N totale (Folin) — debba essere anch'essa piuttosto aumentata che diminuita, cadendo in quella frazione le sostanze azotate-pesotossiche ritrovate in notevole aumento dal Löwe nell'adializzato dell'orina di questo periodo. A parte ciò — la cui interpretazione ci porterebbe in campi tuttora incerti del ricambio intermediario, non essendo ancora assodato se tutta l'urea derivi direttamente dagli amino-acidi, o se una parte derivi da prodotti di ossidazione degli amino-acidi stessi (acido carbaminico) — di fronte al fatto che nel periodo accessuale tanto l'ammonica che gli amino-acidi aumentano rispetto all'azoto totale, siamo tratti ad ammettere che i processi di disamidazione siano in quel momento un poco indeboliti. Ci troveremmo adunque di fronte a questo fatto: che la maggior percentuale di amino-acidi si trasformerebbe, ma in misura minore che d'ordinario, in urea; una parte, in misura maggiore dell'ordinario, formerebbe l'ammonica (e gli acidi organici - lattico, etc.) che troviamo in eccesso; ed il rimanente, sempre in eccesso rispetto al normale, passerebbe inalterato nelle urine.

Questa interpretazione mi pare la più verosimile, date le odierne conoscenze sul ricambio azotato, ma è del tutto ipotetica, troppo poco ancora sapendosi di positivo su quel capitolo del ricambio, nè io vi insisto. Mi basta solo qui, richiamando i vari fenomeni che abbiamo rilevato sopra, discutere se essi non possano essere considerati come del tutto coordinati fra loro, ed effetto di una unica causa.

Prima però di tentare una spiegazione delle possibili cause

presidenti a questa coordinazione di fenomeni, è opportuno vedere se essi, come risultano dalle mie limitate ricerche, trovano conferma nelle ricerche di altri osservatori. Mi limiterò a citare le più recenti, ed a constatare che, nel complesso, esse si trovano d'accordo nei punti essenziali della questione.

La intossicazione acida, calcolata sia determinando l'aumento della acidità totale, che l'aumento della ammoniaca, degli acidi estraibili in etere, degli acidi fosforico ed urico nell'orina, è constatata tanto nel periodo pre- che postaccessuale da Kauffmann, da Rohde, dalle recentissime ricerche di Tintemann³⁹ e Kozlowski⁴⁰.

Aumento della creatinina dopo l'accesso era stato già constatato da Rossi, confermato più recentemente da Skutetzky e da Kauffmann che trova spesso, come noi, aumento anche prima dell'accesso. Aumento degli amino-acidi, tanto prima che dopo l'accesso, documenta ampiamente il Kempner nel suo recente accurato lavoro. Sembra adunque che questo complesso di fatti poggiino ormai sopra una solida base sperimentata che potrà magari venire modificata e completata da ulteriori osservazioni, ma che è presumibile sarà confermata nelle sue linee fondamentali.

V. Considerazioni finali.

Se questi ultimi fatti si sono potuti concordemente stabilire negli epilettici durante il loro periodo di male, non può egualmente dirsi che essi rappresentino una fenomenologia caratteristica esclusivamente dell'accesso epilettico.

Aumento di acidità totale delle orine, (aumento di acido urico, non di acido fosforico), trova Tintemann anche durante gli accessi di un caso di rene cirrotico con forma jaksoniana, e di un altro di eredo-sifilide con complicazioni organiche cerebrali; aumento di amino-acidi trova Kempner anche durante gli attacchi epilettiformi della paralisi progressiva, della sclerosi tuberosa, della cachessia cancerina in periodo agonico.

D'altra parte la patologia del ricambio ci insegna che in molte forme di insufficienza epatica (cirrosi grave, atrofia acuta, etc. - Weintraud, Münzer, etc.) troviamo, più o meno

accentuati a seconda della malattia, i fenomeni della acidosi con conseguente aumento della ammoniaca nel sangue e nelle urine, troviamo insufficiente sintesi ureica ed aumentata eliminazione di amino-acidi. Aumento di ammoniaca e di acidi, diminuzione di urea, aumento di amino-acidi e di creatinina troviamo pure nel diabete, e più specialmente nel coma diabetico, le cui analogie collo stato di male epilettico sono già state illustrate dal Kauffmann.

La patologia sperimentale inoltre ci offre molti quadri fenomenici affini al nostro, quali vennero ottenuti da Minkowski, Lang, Salaskin-Zaleski colla estirpazione del fegato, o provocando edema del fegato con iniezioni acide nelle vie biliari (Lieblein).

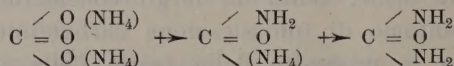
Ma soprattutto mi paiono interessanti i reperti ottenuti dagli sperimentatori che studiarono il ricambio durante gli accessi tetaniformi dati dalla paratiroidectomia (Cooke ⁴¹, Morel ⁴², Kahn e Falta ⁴³), e che si possono riassumere nei seguenti fatti: Alterazioni nel ricambio albuminoideo: Aumentata eliminazione, assoluta e relativa, di NH_3 ; Aumento di N- peptidi, diminuzione di urea, aumento di acido lattico, di Ca, Mg, S nelle urine; nel sangue aumento di ammoniaca. Dopo l'accesso l' N- peptidi tornerebbe in breve normale, mentre l' NH_3 -N perdura in aumento lungo tempo. È veramente rimarchevole la stretta corrispondenza che vi è tra questo complesso di fenomeni e quanto si osserva nell' epilessia durante la fase di male. Anche l' accumulo di prodotti azotati incompletamente decomposti, compresa sotto la denominazione di N- peptidi, trova conferma nell' aumentato N- residuo riscontrato da Rohde nel sangue di due suoi epilettici prelevato subito dopo l' accesso; e, nelle urine, dall' aumento delle sostanze adializzabili riscontrate dal Loewe ⁴⁴, riferibili pare, almeno in parte, a composti peptidici. L' aumento di Ca e Mg è pure osservato in queste condizioni nelle urine degli epilettici dal Bornstein ⁴⁵. Di più Frouin trova sempre nella tetania da paratiroidectomia, oltre aumento di NH_3 , una grande eliminazione di acido carbaminico nelle urine, tanto da fargli considerare la tetania stessa come sintomo di intossicazione carbaminica. Si è già discusso sopra, a proposito della teoria della intossicazione carbaminica dello Krainsky nella epilessia, come questa sostanza non possieda, anche nelle dosi massime in cui si possa

calcolare in circolo, proprietà convulsionanti; chè, anzi, avrebbe a quelle dosi un' azione ipnotizzante! (Mainzer, Hoppe). Ciò non toglie però che la coincidenza del reperto della intossicazione carbaminica tanto nella tetania paratiroidoprica (Frouin) che nella fase convulsiva della epilessia (Krainsky, Kauffmann), giunto agli altri sopra numerati, non debba avere per noi un grande valore.

Come per le ricordate alterazioni chimiche date da insufficienza epatica, anche per quelle analoghe date dalla paratiroidectomia si tende ora dagli studiosi darne una interpretazione che abbia sempre per fondamento una alterata funzione del fegato (Kahn e Falta, Höckendorf ⁴⁶). Il maggior viscere dell' organismo, il fegato, rappresenta il tessuto più ricco dei fermenti che presiedono ai processi fondamentali del ricambio; questi fermenti però non agiscono, in genere, se non coadiuvati da altre sostanze specifiche venute da organi lontani, e denominate, appunto per questo, Co-enzimi; così, ad esempio, il concorso della secrezione interna del pancreas è indispensabile al fermento proprio del fegato che sintetizza il glicogeno disidratando lo zucchero. Nello stesso modo pare che alla decomposizione degli albuminoidi (e dei grassi) e alla successiva sintesi dei loro prodotti terminali nell' urea e nello zucchero, i fermenti del fegato non siano per se sufficienti, ma abbisognino dello stimolo, o meglio della cooperazione, di altri secreti dell' economia animale; e tra questi l' ormone delle paratiroidi rappresenterebbe una parte essenziale, poichè esso mancando si verificano tutti i fenomeni classici della disfunzione epatica *.

Questi i fatti che la patologia sperimentale e umana ci presenta oggi come i più affini a quelli osservati negli epilettici. Io non mi sento autorizzato, sulla base delle limitate ricerche mie e su quelle ancora poco estese degli altri studiosi dell' ar-

* Secondo Höckendorf (lav. cit.) il principio attivo delle paratiroidi provvederebbe, insieme ai fermenti del fegato, ai processi di disidratazione e di esterificazione che conducono alla sintesi dello zucchero; e rispetto alla formazione dell' urea, favorirebbe le successive disidratazioni del carbonato di ammonio secondo lo schema di Nencki, Drechsel e Schmiedeberg:



Mancando l'ormone, dall' incompleto ricambio idrocarbonato originerebbe la intossicazione acida (acido lattico etc.), ed il ricambio azotato si fermerebbe al penultimo membro della serie, dando la intossicazione carbaminica.

gomento, di trarre la conclusione che i fenomeni di alterato ricambio caratteristici della epilessia e più specialmente della fase accessuale di essa siano da riferirsi ad una disturbata funzione epatica nei processi del ricambio albuminoideo e idrocarbonato. Ma non esito a dire che va considerata con molta attenzione la ipotesi che fra disfunzione epatica ed epilessia — o meglio accesso epilettico — possano esistere stretti rapporti genetici.

Anzitutto credo sia tempo di sbarazzarci della antica e sempre rinascnte questione se l'acido urico o per esso il ricambio purinico in genere, abbiano importanza patogenetica della malattia. Le mie ricerche lo escluderebbero completamente; si ha, sì, aumento di acido urico e di basi xantiniche nelle fase accessuale, ma tale aumento è di poco momento, e mai tale da far supporre che un accumulo di corpi purinici in circolo prima dell'accesso possa determinare l'accesso medesimo.

A parte l'acido urico, di per se innocuo circa alla sindrome accessuale, le basi puriniche emesse colla nostra dieta apurinica furono sempre trovate in così piccola quantità nelle orine (N di basi x. = g 0.01-0.03) da potersi ritenere come molto improbabile che una qualunque parte di esse (ad es. la paraxantina trovata da Rachford) possa essere stata cagione dell'accesso. D'altra parte le numerose esperienze somministrando grandi quantità di materiale purinico, *per os* e per iniezione, ci hanno convinto che esso, contrariamente alla supposizione di Rohde, non esercita nessuna azione sull'andamento della malattia, e tanto meno nella esplosione degli accessi.

Circa poi alla interpretazione da darsi all'aumento dell'acido urico e delle basi nel periodo accessuale, poco prima (Tintemann) e dopo l'accesso, io credo che esso sia legato alla leucocitosi che si manifesta nel circolo appunto in quel periodo.

Gorrieri (loc. cit. ⁵) ha condotto nel mio gabinetto ricerche di controllo in proposito, ed ha potuto stabilire che una leucocitosi si ha veramente in circolo, spesso anche poco prima dell'accesso; e che non è affatto dipendente da una supposta contrazione della milza, quale vorrebbe Krübmiller. Una leucocitosi che va rapidamente sparendo passato l'accesso per evidenti processi di leucocitolisi, è più che sufficiente a provocare aumento di corpi purinici nelle orine (leucemia, periodo riso-

lutivo della polmonite, etc.); il quale aumento, seguito durante una dieta apurinica, si riduce ad essere, come abbiamo visto, di non molta entità.

Sono qui completamente d'accordo col Rohde nell'ammettere che il ricambio purinico esogeno si compie negli epilettici con molta lentezza: ed una prova indiretta di ciò la ottenemmo studiando la nucleasi del siero, che si dimostra indebolita, ma in certi stati di male assolutamente inattiva, presentando anzi una curva di reazione paradossa, di natura per ora oscurissima; riversandosi, come è noto, nel siero buona parte dei fermenti secreti delle cellule dei tessuti, la diminuita e talora abolita attività nucleolitica dello siero è sicuro indice di indebolita o abolita formazione del fermento negli organi: e tra questi organi con molta probabilità il fegato rappresenta il maggior produttore, essendo tal viscere il più ricco di nucleasi (Juschtschenko) ⁴⁷. Anche questo lato deficiente del ricambio adunque, riguardante il ricambio nucleolitico, accanto a quello albuminoideo facente capo allo zucchero e all'urea, potrebbe riferirsi con tutta probabilità ad una alterata funzione epatica. Circa all'aumento dei prodotti di questo ricambio — corpi purinici — durante la fase accessuale, ammessa la leucocitosi e la susseguente leucocitolisi, è sufficiente quest'ultima a spiegarne l'origine, poichè i leucociti sono ricchi di enzimi, e tra questi ricchi di nucleasi (Tschernoruzki ⁴⁸). Il richiamo dei leucociti in circolo nella fase pre- ed accessuale potrebbe appunto significare una reazione di difesa dell'organismo verso il minacciato aumento di prodotti tossici del ricambio che normalmente vengono scissi ed eliminati dalla sinergia dei vari visceri *; ed è invero sintomatico il fatto che, perdurando lo stato di male, la leucocitosi tarda a comparire, e che colla comparsa di essa si avvicina la fine del periodo accessuale, come avemmo occasione di osservare col Gorrieri (lav. cit.); al che si può comparare il reperto dei due casi sopra ricordati, di uno dei quali ho riportato l'esame (caso 4°) relativo alla nucleasi del siero, mantenutasi inattiva per più giorni, mentre perdurava lo stato di male, ed attivatasi verso la risoluzione della crisi.

* Lo stesso accumulo in circolo di sostanze nucleiniche non sufficientemente fermentate dalla nucleasi dei tessuti e dello siero sarebbe sufficiente a produrre leucocitosi. Vedi tra gli altri E. Anzilotti: Leucociti e nucleinato di sodio, *Pathologica* III, N.º 62, 1911.

Le alterazioni del ricambio nucleinico adunque, pure esistendo, non credo abbiano alcun valore patogenetico; ma pare piuttosto che siano pur esse un segno delle alterazioni generali del ricambio dell'epilettico, sia in fase di remissione — diminuita attività della nucleasi, rallentato ricambio purinico esterno, — che in fase accessuale — aumentata eliminazione di N purinico.

La nostra maggiore attenzione quindi credo debba dirigersi d'ora innanzi a ricercare nuove prove di fatto in appoggio ed in armonia con quelli sinora accertati, o semplicemente abordati e intravvisti dalla ricerca; e soprattutto andrà studiato metodicamente il periodo che precede l'accesso, poichè si ha ora ragione di ritenere, ma non è provato con sufficienti documentazioni sperimentali, che tutte o quasi quelle alterazioni che si ritrovano ad eccesso conclamato, possano ritrovarsi anche prima. Una volta stabilito bene questo fatto, cadranno di per se tutte le discussioni sul far dipendere, o meno, le variazioni nella eliminazione, ad es., dell'acido fosforico, dell'acido lattico, della creatinina etc. dal semplice stato di contrazione muscolare che ha accompagnato l'accesso; mentre d'altra parte si porterà maggior luce sulla interpretazione di quel complesso di fenomeni. Ho già accennato sopra come, dalle mie modeste e dalle più notevoli altrui ricerche recenti sull'argomento, risulti assai probativo il convincimento che l'accesso epilettico sia un effetto reattivo ad uno stato sempre più grave di intossicazione cui soggiace l'organismo mentre già vi si svolgono i fenomeni di alterato ricambio e di alterata leucopoiesi descritti; e non piuttosto che questi siano effetto di quello. Vi hanno altre osservazioni che si potrebbero richiamare qui a sostegno di questa tesi, che concordano completamente col quadro frammentario della insufficienza epatica sopra illustrata. La diminuzione dei poteri ossidativi dell'organismo, prima durante e subito dopo l'accesso, illustrata da Ferrarini ⁴⁹, l'aumento, spesso rilevantissimo, dello zolfo proteico (s. neutro) trovato prima dell'accesso da Kauffmann, e più recentemente da Kozlowski, che ne ha fatto oggetto di speciale ricerca (lav. cit.) (quest'ultimo autore anzi trova che, con certe diete, lo zolfo neutro può aumentare prima dell'accesso sino a sette volte e più, e tornare al tasso normale poco dopo la crisi); l'aumento dei colloidi tossici nell'urina in cor-

rispondenza dell' accesso, sostanze adializzabili che, come afferma il Loewe che le ha attentamente ricercate, non hanno nulla in comune con quegli altri prodotti della stanchezza (*Ermüdungsprodukte*) che Weichardt ⁵⁰ ha trovato nell'orina dopo esagerato lavoro muscolare. Tutti questi fatti, mentre ci confermano lo stato della alterazione profonda del ricambio prima dell' accesso, ci presentano nuovi aspetti di una fenomenologia che ben s' accorda con una disfunzione accessuale del fegato, quale abbiamo supposta.

Il Loewe stesso, discutendo l' origine delle sue sostanze « pesotossiche », avanza l' ipotesi che esse possono formarsi per l' accumulo di prodotti tossici del ricambio non svelenati dai fermenti di qualche glandola a secrezione interna, ricordando i fatti autotossici della insufficienza epatica, o quali si hanno colla fistola di Eck; ricordando inoltre le ricerche di Magnus-Alsleben ⁵¹ sulle proprietà convulsionanti del contenuto duodenale quando passi in circolo sfuggendo alle fermentazioni che deve subire nel fegato.

E quì ritorna opportunamente in discussione la antica questione della natura eterogena della epilessia, che, come tutte le teorie sorte dalla banale osservazione dei fatti, può avere in se una parte di vero. È noto da tempo che la dietetica ha grande importanza nel decorso clinico della epilessia; che l' abuso di cibi carnei intensifica la malattia, mentre la dieta vegetale e lattea è la più consigliata per attenuarla (Voisin e Krantz).

Baugh ⁵² recentemente avrebbe anche potuto constatare, con metodiche esperienze, che un vitto apurinico prolungato per mesi è sufficiente per ridurre di molto il numero degli accessi; e conoscendo noi ora le difficoltà del ricambio nucleinico esogeno, possiamo anche farci più giusto concetto di quella misura dietetica. Non credo però che tale dieta giovi semplicemente perchè apurinica, avendo noi sopra notato che la somministrazione di sostanze nucleiniche non è di per se epilettogena; ma perchè il vitto apurinico, dovendo escludere senz' altro le nucleine della carne, abolisce anche l' uso della medesima, dando insieme al paziente prodotti di facile assimilazione. Una dieta simile, come la vegetale e la lattea, riduce al minimo il lavoro svelenatore del fegato, e ben s' accorda col complesso di fatti enumerato sopra per cui la cattiva funzione di quest' organo permette il passaggio in circolo di prodotti non completamente catalizzati e perciò tossici.

Mi sono limitato, colle considerazioni fatte a mettere in evidenza le molteplici analogie che passano fra la fenomenologia del ricambio durante la fase accessuale dell'epilettico, e quella che si è riscontrata in casi di insufficienza epatica, e specialmente in quella insufficienza dovuta non a malattia diretta dell'organo, ma alla mancanza di quei Co-enzimi che favorirono i suoi processi fermentativi specifici. L'insufficienza provocata dalla soppressione dei secreti delle paratiroidi ci dà invero un complesso sintomatico che ha impressionanti punti di contatto con quello degli epilettici. Ma qui non riscontriamo fatti di tetania, nè nella paratiroidectomia troviamo il sintoma netto della convulsione; le nostre analogie quindi non ci permettono di trarre senz'altro la conseguenza che l'accesso epilettico possa essere causato da insufficienza delle paratiroidi; ed anzitutto occorrerebbe, per ciò, il reperto anatomico che ancora ci manca. Certo sulle paratiroidi deve essere maggiormente richiamata la attenzione degli anatomo-palologi della epilessia; Gorrieri ⁵³ trovò alterazioni in alcuni dei pochi suoi casi, molta incertezza in alcuni altri; deve però tener presente che, se le paratiroidi sono in gioco, dovrebbero presentare disturbi prevalentemente funzionali non rilevabili dalla fine istologia che a processo inoltrato; altrimenti, invece della epilessia, si avrebbe il quadro della tetania paratiroidopriva. D'altra parte non è da escludersi che altri ormoni, per altre ghiandole, possano influire con effetto specifico: troppo poco sappiamo ancora del gioco di questi secreti che tengono il governo dei processi chimici interni. Quel poco che sappiamo però ci invita sin d'ora a supporre con certo fondamento — insieme col Loewe, coll'Allers ⁵⁴ e molti altri che si occupano del ricambio dell'epilessia — che nella patogenesi di questa malattia, giochino una parte importante le alterazioni delle ghiandole a secrezione interna.

Il problema sarebbe risolto il giorno in cui si potesse stabilire che la soppressione funzionale, o la disfunzione di una di tali ghiandole è sufficiente a produrre nell'uomo la sindrome epilettica; ed allora oltre che veder più chiaro nella genesi della epilessia genuina, potremmo farci un concetto adeguato anche di quegli epifenomeni che si manifestano spesso in malattie di tutt'altra natura, come la paralisi progressiva, l'alcoolismo, il diabete, l'uremia, etc., e che vanno sotto la denominazione generica di accessi epilettiformi. Trovano molto strano molti os-

servatori, oggi, che alcuni di quei fatti di alterato ricambio illustrati per l'accesso della epilessia genuina, si incontrino anche nell'accesso epilettiforme (aumento di acido urico, di acido fosforico, di acidi estraibili in etere, di ammoniaca); ma non credo vi sia difficoltà ad ammettere che tanto per l'una forma episodica quanto per l'altra forma essenziale possa esistere una genesi comune, indipendente dalla malattia cerebrale o dalle malattie più evidenti degli altri organi che caratterizzano queste sindrome morbose.

Queste considerazioni suggeritemi dall'accordo che le mie limitate esperienze trovano nel lavoro recente di altri osservatori, e più della disamina dei rapporti che passano fra la fenomenologia chimico-clinica della epilessia con altre fenomenologie la cui origine è già sufficientemente nota sia nella patologia umana che nella patologia sperimentale, non pretendono ad alcuna risoluzione del problema. Esse non hanno che un valore — se pure valore hanno — critico della questione, quale oggi giorno si presenta allo studioso. Ed io reputerò gran prezzo della mia modesta opera se, dopo aver sollevato tanti dubbi ed aver lasciato tanti lati del problema aperti e insoluti, inviterà altri a seguire con me la ricerca sulle stesse direttive.

BIBLIOGRAFIA.

1. M. Kauffmann. Beiträge zur Pathologie des Stoffwechsels b. Psychosen. II. Die Epilepsie. Iena, 1908.
2. E. Rohde. Stoffwechseluntersuchungen an Epileptikern. *Deutsch. Arch. f. Klin. Medizin.* 95, 148, 1908.
3. Bornstein. Untersuchungen über die Atmung der Geistes- und Nervenkranken. *Monats. f. Psych. u. Neurol.* 25, 392, 1908 e 29, 367, 1911.
4. E. Stromann. Einige Beobachtungen über den Stoffwechsel der Epileptiker. *Arch. f. Psych.* 47, 154, 1910.
5. A. Gorrieri. Hämatologische Untersuchungen über die Epilepsie. *Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych.* XV, 4, 1913.
6. Hoppe Seyler's Handbuch (1903) p. 435.
7. *Biochem. Zeitsch.* Zeitsch. 7, 45, 1907-1908.
8. Pflüger's *Arch.* 80, 241; 87, 239.
9. *Arch. f. Hygiene*, 38, 1, 1900.
10. Magnus. Ueber die Undurchgängigkeit der Lunge für Ammoniak. *Arch. f. experim. Path.* 48, 1902.
11. De Buch. Pathogenie et diagnostic de l'épilepsie. *Bull. de la Soc. de méd. experim. de Belgique.* 1907.
12. Mair et Bosc. Les échanges urinaires des épileptiques. *C. R. soc. de Biol.* 1896, 161. *Bull. medical* 1897.
13. Rosanoff. Disturbances of nitrogenous metabolism in epilepsy. *J. of the amer. med. assoc.* 50, 1175, 1905.
14. Tintemann. Zur Stoffwechselpathologie der Epilepsie. *Munch. med. Woch.* 56, 1472, 1909.
15. Krainsky. Ricerche sul ricambio negli epilettici (russo). Charkow, 1895.
Id. Zur Pathologie der Epileptiker. *All. Zeitsch. f. Psych.* 54, 612, 1898.
16. Hoppe. Der Stoffwechsel bei Nerven u. Geisteskrankheiten, in H. d. *Pathol. d. Stoffwechsels* (v. Noorden). Berl. 1906, 2, 847.
17. Claude et Blanchetière. Recherches urologiques dans l'hystérie et l'épilepsie. *Revue neurolog.* 15 1772, 1907.
18. Th. Brugs u. O. Schittenhelm. Zur Stoffwechselpathologie d. Gicht. VI Mitt. *Z. f. exper. Pathol.* IV, 1907.
19. V. Binswanger. Die Epilepsie. Wien, 1899, p. 237.
20. M. Kauffmann u. L. Mohr. Beitr. zur Alloxurkörperfrage u. zur Pathol. d. Gicht. *Arch. f. Klin. med.* 74, 141, 1902.
21. A. Burian u. H. Schur. Ueber die Stellung der Purinkörper im menschl. Stoffwechsel. I Mitt. *Pflüger's Arch.* 80, 1900.
22. A. Schittenhelm. Die Purinkörper der Fäces nebs Untersuch. über die Purinbasen d. Darmwand, etc. *Arch. f. Klin. med.* 81, 423, 1904.
Id. *Handbuch der Biochemie* IV, 1.^o, 794, 1911.
23. Levene a. Medigreeanu. The action of gastro-intestinal juices on nucleic acids. *J. of Biol. Chem.* IX, 5, 1911.
Id. *Zeitsch. f. physiol. Chemie*, 70, 1.^o; 72, 5.^o-6.^o, 77, 2.^o
24. *New York Medical news*, 26 May 1904.
25. A. Salomon u. m. Krüger. Die Alloxurbasen des Harns und ihre physiolog. Bedeutung. *D. med. Woch.* 1899, N. 6.

26. G. Pighini. Ueber die Bestimmung der enzymatischer Wirkung der Nuclease mittels « optische methode ». *Zeitsch. f. physiol. Chemie*, 7, 85, 1910.
27. P. A. Levene a. I. Medigreceanu. On nucleases. *Jour. of. Biolog. Chemistry*, IX, 65 e 389, 1911.
28. G. Pighini. Ueber die Esterase und Nuclease des Serums bei verschiedener Formen von Geisteskrankheiten. *Bioch. Zeitsch.* 23, 190, 1911.
29. A. Medwedew. Über Desamidierungsvorgänge im Blute von Tieren. *Zeitsch. f. physiol. Chemie*, 72, 410, 1911.
30. *Zeitsch. f. physiol. Chemie*, 67, 495, 1910.
31. *Boll. d. accad. med. di Roma*, 19.
32. *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, 59, 101, 1909.
33. *Lo sperimentale*, 64, 781, 1911.
34. R. Gottlieb u. T. Strangassinger. Ueber das Verhalten des Kreatins u. Kreatinins bei der Autolyse. *Zeitsch. f. physiol. Chem.* 52, 1, 1907, e 55, 295, 1908.
35. G. Kempner. Ueber die Ausscheidung von Aminostickstoff im Harn bei Krampfanfällen. *Zeit. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie*, XI, 482, 1912.
36. v. Vires. Les épilepsies acetoniques et diathésiques. *Montpellier medical*, 20, 1905.
37. Teeter. On the relation of urea to epilepsy. *Amer. Journ. of. Insanity*, 51, 330, 1895.
38. L. Roncoroni. Trattato Clinico sull' epilessia, 1894.
39. W. Tintemann. Stoffwechselunters. am Kranken mit epileptischen u. epileptiformen Krampfanfällen. *Monatsch. f. Psych. u. Neurol.*, XXXII, 1, 1912.
40. S. Kozłowski. Przyczynę do przemiany materji w epilepsji. Odditka z *Gazety Lekarskiej*, 1911.
41. Cooke. Metabolism after parathyreoidektomy. *Amer. Journ. Med. Sc.* 140, 1910.
42. L. Morel. Parathyroides et acidose. *Soc. de Biol.*, 70, 871, 1911.
43. F. Kahn u. W. Falta. *Zeitsch. f. Klin. Mediz.* 74, 108, 1912.
44. S. Loewe. Untersuchungen über die Harnkolloide von Epileptikern und Geisteskranken. *Z. f. d. ges. Neurol. u. Psych.* VII, 73, 1911.
45. *Arch. f. Psychiatrie*, 47, H. 1.
46. Paul Höckendorf. Der Kohlenhydratstoffwechsel und die innere Sekretion. Berlin, 1912.
47. A. J. Inschtschenko. Ueber den Nucleasegehalt verschiedener Organe des Menschen und der Tiere. *Bioch. Zeitsch.* 31, 377, 1911.
48. M. Tschernoruzki. Ueber die Fermente der Leukocyten. *Zeits. f. physiol. Chemie*, 75, 216, 1911.
49. C. Ferrarini. Sui poteri ossidativi degli epilettici. *Giornale di psichiatria clinica e tecnica manicomiale*, XXXI, 1 e 2, 1903.
50. W. Weichardt. Die Ermüdungsstoffe. Stuttgart, 1910.
51. Magnus-Alsleben. Ueber die Giftigkeit der normalen Darminhalts. *Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol.* 6, 503, 1905.
52. B. Baugh. Observation on epileptics illustrating their action to purine diet. *Journ. of ment. Science*, 56, 470, 1910.
53. A. Gorrieri. Contributo alla anatomia patologica di alcune ghiandole a secrezione interna in alcune forme di malattia mentale. *Rivista sper. di Freniatria*, XXXIX, II, 1913.
54. Vedi l' ottimo riassunto di Allers sul ricambio nella epilessia, in *Z. f. d. gesam. Psych. u. Neurol.*, Referate, IV, 8/9, 1912.

